



Utilisation des complexes butadiène fer tricarbonyle pour une nouvelle approche aux molécules de type leucotriène

Paul Mosset

► To cite this version:

Paul Mosset. Utilisation des complexes butadiène fer tricarbonyle pour une nouvelle approche aux molécules de type leucotriène. Chimie organique. Université Rennes 1, 1984. Français. NNT : Série: B, N° d'Ordre: 183, N° de Série: 125 . tel-00947215

HAL Id: tel-00947215

<https://theses.hal.science/tel-00947215>

Submitted on 19 Feb 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Série : B
N° d'Ordre . 183
N° de Série 125

THÈSE

présentée devant

L'UNIVERSITÉ DE RENNES I

U.E.R. Structure et Propriétés de la Matière

pour obtenir

Le Titre de Docteur-Ingénieur

par

Paul MOSSET

UTILISATION DES COMPLEXES BUTADIENE FER TRICARBONYLE
POUR UNE NOUVELLE APPROCHE
AUX MOLECULES DE TYPE LEUCOTRIENE.

Soutenue le 6 Novembre 1984 devant la Commission d'Examen.

MM. R. DABARD	Directeur de l'E.N.S.C.R.	Président
J.F. NORMANT	Professeur, Université de Paris VI	} Examinateurs
F. BELLAMY	Directeur des Recherches Chimie, Laboratoires Fournier, Dijon.	
C. MIOSKOWSKI	Maître de Recherches, Université de Strasbourg	
R. CARRIÉ	Professeur, Université de Rennes I	
R. GRÉE	Maître de Recherches, Université de Rennes I	

Doyens Honoraires

M. MILON Y.
M. LE MOAL H.
M. MARTIN Y.
M. BOCLE J.

Professeurs honoraires

M. FREYMAN R.
M. ROHMER R.
M. MILON Y.
M. SALMON-LEGAGNEUR F.
M. VALLET P.
M. PHILIPPOT A.
M. VENE J.
Mlle CHARPENTIER M.
M. VACHER M.
M. VILLERET S.
M. VIGNERON L.
M. LE MOAL H.
M. PELTIER D.
Mlle DURAND S.
M. LE BOT J.

Maîtres de Conférences Honoraires

M. GRILLET L.
Mlle HAMON M.R.

MATHEMATIQUES et INFORMATIQUE

Professeurs

Mme ANDRE Françoise
 Mme BERLINE Nicole
 M. BERTHELOT Pierre
 M. BREEN Lawrence
 M. CAMUS Jacques
 M. CONZE Jean Pierre
 M. COSTE Michel
 M. CROUZEIX Michel
 M. FERRAND Daniel
 M. GERVAIS Michel
 M. GIORGIUTI Italo
 M. GUERINDON Jean
 M. GUIVARC'H Yves
 M. HOUDEBINE Jean

M. KOTT Laurent
 M. LEGOUPIL Jean
 M. LENFANT Jacques
 M. LERMAN Israël
 M. MARIE Raymond
 M. MARTIN Yves
 M. METIVIER Guy
 M. MIGNOT Alain
 M. SEGUIN Jean (IUT Lannion)
 M. TOUGERON Jean Claude
 M. TOURNEMINE Georges
 M. TRILLING Laurent
 M. VERJUS Jean Pierre
 M. WOLF Jacques (IUT Lannion)

Docteurs d'Etat

Mme ALLAIN Marie France
 M. CIAVALDINI Jean François
 Mme COSTE-ROY Marie France
 M. GRAS Régis
 M. HENNION Hubert
 Mme LEROUX Marie Noëlle
 M. MAHE Louis
 M. MEMIN Jean
 M. MERRIEN Jean
 M. NOURRIGAT Jean François
 M. PERRIN Gérard

PHYSIQUE

Professeurs

M. ARQUES Pierre-Yves
 M. BARON Alexis (IUT Rennes)
 M. BENIERE François
 M. BERTEL Louis (IUT L.)
 M. BOULET Christian
 M. BRUN Pierre
 M. COLIN Yves (IUT Rennes)
 M. CORAZZA M. (IUT Lannion)
 M. DANIEL Jean Pierre
 M. DECAMPS Edmond-Antoine
 M. DUBOST Gérard
 M. DURAND Alain
 M. FOUCHE F. (IUT R.)
 M. FUCHS Jean Jacques
 M. GROSVALL (IUT R.)
 M. GUIDINI Joseph

M. HAEUSLER Claude
 M. LE FLOCH Albert
 M. LEROUX Emile
 M. LE TRAON André
 M. LEVASSEUR Michel
 (IUT Rennes)
 M. MALHERBE J.C. (IUT L.)
 M. MEINNEL Jean
 M. MEVEL Jean Yves
 M. NUSIMOVICI Michel
 M. RIAUX Eugène (IUT R.)
 M. ROBIN Stéphane
 Mme ROBIN Simone
 née SALOMOND
 M. STEPHAN Guy
 M. TERRET Claude
 M. VEZZOSI Georges

Docteurs d'Etat

M. BALCOU Yves
 M. BAUDOUR Jean
 M. BERNARD
 Dominique
 M. BESNIER Gilbert
 M. BIDEAU Daniel
 M. BOULIOU Alain
 M. CAILLEAU Hervé
 M. CHAGNEAU
 (IUT Rennes)
 M. CHARBONNEAU M.
 M. DAUDE André
 M. DEFRANCE André
 M. ECOLIVET Claude
 M. GIRARD Alain
 M. GOMET J. Claude
 M. GOULPEAU
 Louis
 M. HAGENE B.
 Mlle HAGENE M.
 M. LAMBERT B.
 (IUT Lannion)

M. LANGOUET Loïc
 M. LARVOR Maurice
 M. LECLEAC'H
 (IUT Lannion)
 M. LE DOUCEN Roger
 M. LEMONNIER Jean Clai
 M. LENORMAND Jean M.
 M. MESSENGER Jean Clai
 M. PILET Jean Claude
 M. POEY Pierre
 M. PRIOL Marcel
 M. RABACHE P. (IUT L.)
 M. REBOURS B. (IUT L.)
 M. SEIGNAC André
 M. T'KINT de
 ROODENBEKE A.
 (IUT Rennes)
 Mme T'KINT de
 ROODENBE M.
 (IUT Rennes)
 M. TONNARD F. (IUT

/...

CHIMIE

Professeurs

M. BARIOU B. (IUT Rennes)
 M. BRAULT A. (IUT Rennes)
 M. CARRIE Robert
 M. DABARD René
 M. DIXNEUF Pierre
 M. FOUCAUD André
 M. GRANDJEAN Daniel
 M. GUERILLOT Claude
 M. HAMELIN Jack
 M. KERFANTO M. (ENSCR)
 M. LANG Jean
 M. LAURENT Yves
 M. LE CORRE Maurice

M. LE GUYADER Michel
 (IUR Rennes)
 M. LEVAS Emile
 M. LISSILOUR Roland
 M. LUCAS Jacques
 M. MARTIN Guy (ENSCR)
 M. MAUNAYE Marcel (ENSCR)
 M. SOYER Noël (IUT Rennes)
 M. TALLEC André

Docteurs d'Etat

M. AUFFREDIC J.P.
 Mme BARS Odile
 née BEAULIEU
 M. BOTREL Alain
 Mme DANION Renée
 née BOUGOT
 M. BROCHU Robert
 M. CAILLET Paul
 M. CAREL Claude
 M. CARO B.
 Mme POMMERET
 née CHASLE M.F.
 (IUT Rennes)
 M. CORRE François
 M. DANION Daniel
 M. DARCHEN André
 M. DORANGE
 Gérard (ENSCR)
 M. FAYAT Christian
 M. GADREAU Claude
 M. GAUDE Jean
 Mme LOUER M.
 née GAUDIN
 M. GUERIN Roland
 M. GUILLEVIC J.
 M. HAZARD Roland
 Mme PAPILLON
 née JEGOU Denise
 (IUT Rennes)
 M. JOUCLA Marc
 M. JUBAULT Michel
 M. LAPLANCHE A.
 (ENSCR)
 M. LEBORGNE Guy
 M. LE COQ André
 M. LE FLOCH Yves
 (ENSCR)
 Mme UTJES Monique
 née LE GALL
 Mme RIVET Paulette
 née LE GUELLEC
 Mlle LEPLOUZENNEC M.
 M. MARTELLI Jacques
 M. MEYER André
 M. MOINET Claude
 M. MORVAN Jean (ENSCR)
 M. NICOLLON des
 ABBAYES Hervé
 M. PATIN Henri
 M. PERSON Hervé
 Mme de COURVILLE
 née PICHEVIN Annick
 M. PICOUAYS Bernard
 M. PLUSQUELLEC
 Daniel (ENSCR)
 M. POCHAT Francis
 M. POULAIN Marcel
 M. PRIGENT Yves
 (IUT Rennes)
 M. RAOUL Eugène
 M. RAPHALEN Désiré
 (ENSCR)
 M. RAULET Claude
 M. ROBERT Albert
 Mme CARLIER J.
 née ROLLAND (IUT R.)
 M. SAILLARD Jean Yves
 M. SARRAZIN Jean
 Mme TEXIER Françoise
 M. VENIEN Frédéric
 M. VERDIER Patrick

CHIMIE BIOLOGIQUE

Professeurs

M. DAVID Jean Claude
 M. DUVAL Jacques
 M. VALOTAIRE Yves

Docteurs d'Etat

M. KERCRET Henri
 M. MERCIER Louis

GEOLOGIEProfesseurs

M. BONHOMMET Norbert
M. CHAUVEL Jean Jacques
M. CHOUKROUNE Pierre
M. COGNE Jean

M. HAMEURT Jean Marie
M. JAHN Bor Ming
M. LARDEUX Hubert
M. WILLAIME Christian

Docteurs d'Etat

M. AUVRAY Bernard M. LE CORRE Claude
Mme ESTEOULE M. LEFORT Jean Pierre
née CHOUX Janine M. MORZADEC Pierre
M. HENRY J. Louis Mme OLLIVIER M.F.
Mme MORZADEC née PIERRE
née KERFOURN M.T.

ZOOLOGIEProfesseurs

M. ALLEGRET Paul
M. DAGUZAN Jacques
M. FOLLIOT Roger
M. GAUTIER Jean Yves
M. GOURANTON Jean

M. JOLY Jean Marie
M. MAILLET Pierre
M. NENON Jean Pierre
M. RAZET Pierre
M. TREHEN Paul

Docteurs d'Etat

M. BARBIER Roger M. GUILLET Jean Claude
M. BERNARD Jean M. GUYOMAR'CH J. Charles
M. BOISSEAU Claude M. HAMON Claude
M. CHAUVIN Georges M. JEGO Patrick
M. COILLOT J. Pierre Mme URVOY Jeanne
M. DENIS Christian née LE MASSON
M. GOURRET J. Pierre M. MICHEL Raoul
Mme HUBERT Monique
née GUERGADY

BOTANIQUEProfesseurs

M. CITHAREL Jean
M. CLAUSTRES Georges
Mlle GOAS Gabrielle
M. HUON André

Mme LEMOINE Cécile
M. TOUFFET Jean
M. WROBLEWSKI Henri

Docteurs d'Etat

M. BERNARD Th. M. LE RUDULIER Daniel
M. BERTRU Georges M. SAVOURE Bernard
M. BRIENS Marcel

PHILOSOPHIEProfesseurs

M. DELEULE Didier
M. JACQUES Francis

M. ORTIGUES Edmond
M. VETO Miklos

Docteurs d'Etat

M. CLAIR André

Directeurs de RechercheMaîtres de RechercheChargés de RechercheMATHEMATIQUES

M. CREPEL Pierre
M. HARDY Jean

INFORMATIQUE

M. DARONDEAU Philippe

CHIMIE

M. SERGENT Marcel
M. SIMONET Jacques

M. CHEVREL Roger
M. COEURET (ENSCR)
M. DENIS Jean Marc
M. GREE René

M. BATAIL Patrick
M. DEMERSEMAN B.
M. DENES Georges
M. FONTENEAU G.
M. GUYADER Jean
M. HAMON Jean René
M. LAPINTE Claude
M. LE BOZEC H.
M. L'HARIDON P.
M. LOUER Daniel
M. MARCHAND R.

M. MARTIGNY P.
M. MATECKI Marc
M. MOREL Georges
M. NOEL Henri
M. PADIOU Jean
M. PENA
M. PERRIN André
M. POTEL Michel
M. SIMONNEAUX G.
M. VAULTIER M.

PHYSIQUE

M. DANG TRAN Quan
M. SANQUER Marc

GEOLOGIE

M. CAPDEVILLA R
M. COBBOLD Peter
M. VIDAL Philippe
M. AUDREN Claude
M. BERNARD-GRIFFS Jean
M. PARIS Florentin
M. PEUCAT J. Jacques
M. ROBARDET Michel

ETHOLOGIE

Mme CLOAREC Anne
M. VANCASSEL Michel
M. VIDAL J. Marie

ZOOLOGIE

Mme GAUTIER Annie M. GAUTIER Jean Pierre

ANTHROPOLOGIE

M. GIOT Pierre-Roland

M. BRIARD Jacques

M. MONNIER J. Laurent

A m e s P a r e n t s

AVANT - PROPOS

Ce travail a été effectué au sein du Groupe de Recherches de Physicochimie Structurale sous la direction de Monsieur le Professeur CARRIÉ. Que ce mémoire soit l'expression de ma vive reconnaissance pour le soutien et la sollicitude dont il a toujours fait preuve à mon égard.

Je remercie vivement Monsieur le Professeur R. DABARD, Directeur de l'E.N.S.C.R., Monsieur le Professeur J.F. NORMANT, Université de Paris VI, Monsieur F. BELLAMY, Directeur des Recherches Chimie aux laboratoires Fournier (Dijon) et Monsieur C. MIOSKOWSKI, Maître de Recherche à l'Université de Strasbourg de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

Je suis particulièrement reconnaissant à Monsieur R. GRÉE, Maître de Recherche au C.N.R.S., qui a dirigé ce travail, non seulement pour son intérêt constant mais aussi pour son aide et son enthousiasme toujours renouvelés.

Je tiens aussi à remercier le Centre National de la Recherche Scientifique et les laboratoires pharmaceutiques Fournier pour leur aide financière qui a permis la réalisation de ce travail.

Mes remerciements sont adressés aussi au personnel technique et aux chercheurs du laboratoire pour leur aide efficace et leur soutien amical au cours de ces quatre années.

Au cours de ce travail, l'appareillage suivant a été utilisé :

RMN :

- Appareil à ondes continues BRUKER WP 80 CW (80 MHz).
- Appareil à transformée de Fourier BRUKER WP 80 DS (Centre de Mesures Physiques de l'Université de Rennes) (80 MHz pour le proton et 20.115 MHz pour le carbone 13).

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz.

Les notations suivantes sont utilisées :

s. : singulet ; d. : doublet ; t. : triplet ; t.* = triplet mal résolu ; q. : quadruplet ; p. : pentuplet ; m. : multiplet ou massif non analysable.

IR : appareil PERKIN ELMER modèle 225.

Les échantillons sont examinés en film liquide ou en suspension dans le Nujol. Les fréquences d'absorption sont exprimées en cm^{-1} à leur maximum d'intensité.

Masse :

Appareil VARIAN MAT 311 (Centre de Mesures Physiques de l'Université de Rennes). L'énergie du faisceau électronique est de 70 eV, l'intensité du courant d'émission 300 μA et la tension d'accélération des ions 3 KV.

Analyse élémentaire :

Les analyses élémentaires sont effectuées au Laboratoire Central de Microanalyse du C.N.R.S. (Lyon).

Chromatographies :

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées avec du gel de silice 60 MERCK (230-400 mesh), du Florisil MERCK (100-200 mesh) ou de l'acide silicique MERCK.

Les chromatographies analytiques sur couches minces (CCM) ont été effectuées avec des plaques MERCK en aluminium recouvertes de Kieselgel 60 F₂₅₄ (épaisseur 0,2 mm).

Les points de fusion supérieurs à 50°C sont relevés sur un banc chauffant KOFLER et les points de fusion inférieurs à 50°C sont relevés sur un bain de mercure.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	1
 <u>CHAPITRE I - ETUDE DE LA REACTIVITE DE NUCLEOPHILES AVEC LE COMPLEXE FORMYL-4 METHOXYCARBONYL-1 BUTADIENE-FER TRICARBONYLE. SYNTHÈSE D'UN LEUCOTRIENE MODELE SIMPLE SELON LA VOIE A</u>	9
 I - REACTION DE CH_3MgI . SYNTHÈSE DU LEUCOTRIENE <u>14</u>	12
1 - Synthèse des alcools <u>16</u> et <u>17</u>	12
2 - Protection des fonctions alcools. Synthèse des éthers <u>18</u> et <u>19</u>	17
3 - Réactions de décomplexation. Synthèse des alcools et éthers diéniques <u>20</u> et <u>21</u>	19
4 - Synthèse du leucotriène <u>14</u>	19
 II - REACTIONS D'AUTRES NUCLEOPHILES.....	23
1 - Réaction avec le phényllithium.....	23
2 - Réactions avec des lithiens stabilisés par un groupe électro- attracteur en α	25
3 - Organométalliques permettant l'introduction de chaînes à 4 ou 5 atomes de carbone.....	29
 III - SYNTHÈSE D'UN INTERMEDIAIRE CLE DE LA PREPARATION DU LTB_4	33

<u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	43
I - SYNTHESE DU LEUCOTRIENE <u>14</u>	43
1 - Alcools <u>16</u> et <u>17</u>	43
2 - Ethers <u>18</u> et <u>19</u>	45
3 - Ether <u>20</u>	45
4 - Alcool <u>21</u>	46
5 - Alcool <u>22</u>	46
6 - Aldéhyde <u>23</u>	47
7 - Leucotriène <u>14</u>	47
8 - Ethers <u>29a</u> et <u>29b</u>	48
9 - Ethers <u>30a</u> et <u>10b</u>	48
10 - Diènes <u>31a</u> et <u>31b</u>	49
11 - Sel de phosphonium <u>25</u>	50
12 - Cyanohydrines silylées <u>36a</u> et <u>36b</u>	52
II - REACTIONS D'AUTRES NUCLEOPHILES.....	53
1 - Réaction du phényllithium.....	53
2 - Réactions de lithioacétates.....	55
3 - Réactions de carbanions en α d'un atome de soufre.....	58
III - REACTIONS D'ORGANOMAGNESIENS FONCTIONNELS...	60
1 - Bromo-5 orthovalerate de méthyle.....	60
2 - Synthèse et réaction du magnésien acétal <u>53</u>	60
IV - SYNTHESE ET REACTIONS D'ORGANOMETALLIQUES DERIVANT D'ACETYLENIQUES FONCTIONNELS.....	63
1 - Synthèse et réaction de l'acide pentyne-4 oïque.....	63
2 - Synthèse des diols <u>58</u> et <u>59</u>	65
3 - Synthèse des éthyléniques <u>60</u> , <u>61</u> et <u>62</u>	65

V - SYNTHÈSE DU TRIÈNE <u>15</u> , INTERMÉDIAIRE DE LA PRÉPARATION DU LTB ₄	66
1 - Réactions avec le bromo-1 octyne-2.....	66
2 - Synthèse du triène <u>15</u>	68
BIBLIOGRAPHIE.....	75

CHAPITRE II - PRÉPARATION DE FORMYLTETRAÈNES. UTILISATION A LA SYNTHÈSE DE LEUCOTRIÈNES FONCTIONNALISÉS.....

INTRODUCTION.....	77
I - SYNTHÈSE ET RÉACTIONS DE L'ALDÉHYDE <u>8</u>	85
1 - Synthèse de <u>8</u>	85
2 - Réactions avec les lithiens dérivés d'esters acétiques.....	87
3 - Réaction avec le magnésien de l'acétal du bromo-4 butyraldéhyde.....	89
4 - Réaction du lithien <u>121</u>	93
5 - Essais négatifs de réaction avec d'autres organométalliques...	93
6 - Synthèse de pentaène acide <u>131</u>	95
II - SYNTHÈSE ET RÉACTIONS DU COMPLEXE <u>7</u>	96
1 - Synthèse du complexe <u>7</u>	96
2 - Réaction avec le lithioacétate d'éthyle.....	99
3 - Réaction avec le magnésien <u>53</u>	100

<u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	105
I - SYNTHESE DU FORMYLTETRAENE <u>8</u>	105
1 - Acétal <u>104</u>	105
2 - Alcool <u>105</u>	105
3 - Aldéhyde <u>106</u>	106
4 - Acétal <u>107</u>	107
5 - Formyltétraène <u>8</u>	108
II - SYNTHESE DES LEUCOTRIENES MODIFIES A COURTES CHAINES	108
1 - Hydroxyester <u>109</u>	108
2 - Hydroxyacide <u>110</u>	111
III - SYNTHESE DE LA LACTONE <u>112</u>	112
1 - Hydroxyacétal <u>113</u>	112
2 - Benzoate acétal <u>114</u>	113
3 - Benzoate aldéhyde <u>115</u>	113
4 - Hémiacétal <u>116</u>	114
5 - Lactone <u>112</u>	115
6 - Hydroxyester <u>118</u>	115
7 - Acétate <u>119</u>	116
8 - Aldéhyde <u>120</u>	117
9 - Hémiacétal <u>116</u> à partir de l'aldéhyde <u>120</u>	117
IV - SYNTHESE DE L'AMINO-ALCOOL <u>122</u>	118
V - SYNTHESE DU DIOL <u>128</u>	118
VI - SYNTHESE DE L'ACIDE <u>131</u>	119
Ester méthylique <u>132</u>	120

VII - SYNTHÈSE DU COMPLEXE <u>7</u>	121
1 - Acétal <u>133</u>	121
2 - Alcool <u>134</u>	121
3 - Aldéhyde <u>135</u>	122
4 - Acétal <u>136</u>	123
5 - Aldéhyde <u>7</u>	124
VIII - REACTIONS DU COMPLEXE <u>7</u>	124
1 - Synthèse des alcools <u>137</u> et <u>138</u>	124
2 - Décomplexation de <u>137</u> et <u>138</u>	125
3 - Synthèse des hydroxyacétals <u>139</u> et <u>140</u>	125
4 - Décomplexation de <u>140</u> : acétal <u>142</u>	127
BIBLIOGRAPHIE.....	129

CHAPITRE III - ESSAIS D'EPOXYDATION EN α DE COMPLEXES BUTADIENE-FER TRICARBONYLE. UTILISATION DE CATIONS PENTADIENYLES COMPLEXES AU FER-TRICARBONYLE POUR LA SYNTHÈSE D'ALCOOLS ET D'ETHERS DIENIQUES E, Z.....

131

INTRODUCTION.....

131

I - ESSAIS DE SYNTHÈSE D'EPOXYDES EN α DE COMPLEXES BUTADIENE-FER TRICARBONYLE.....

132

- a) Essais d'époxydation directe de 3..... 133
- b) Utilisation de β -hydroxysulfures..... 136
- c) Synthèse et réactivité du sel de sulfonium 155..... 137

II - UTILISATION DE CATIONS PENTADIENYLES COMPLEXES POUR LA SYNTHÈSE D'ALCOOLS OU D'ETHERS DIENIQUES E, Z.....

139

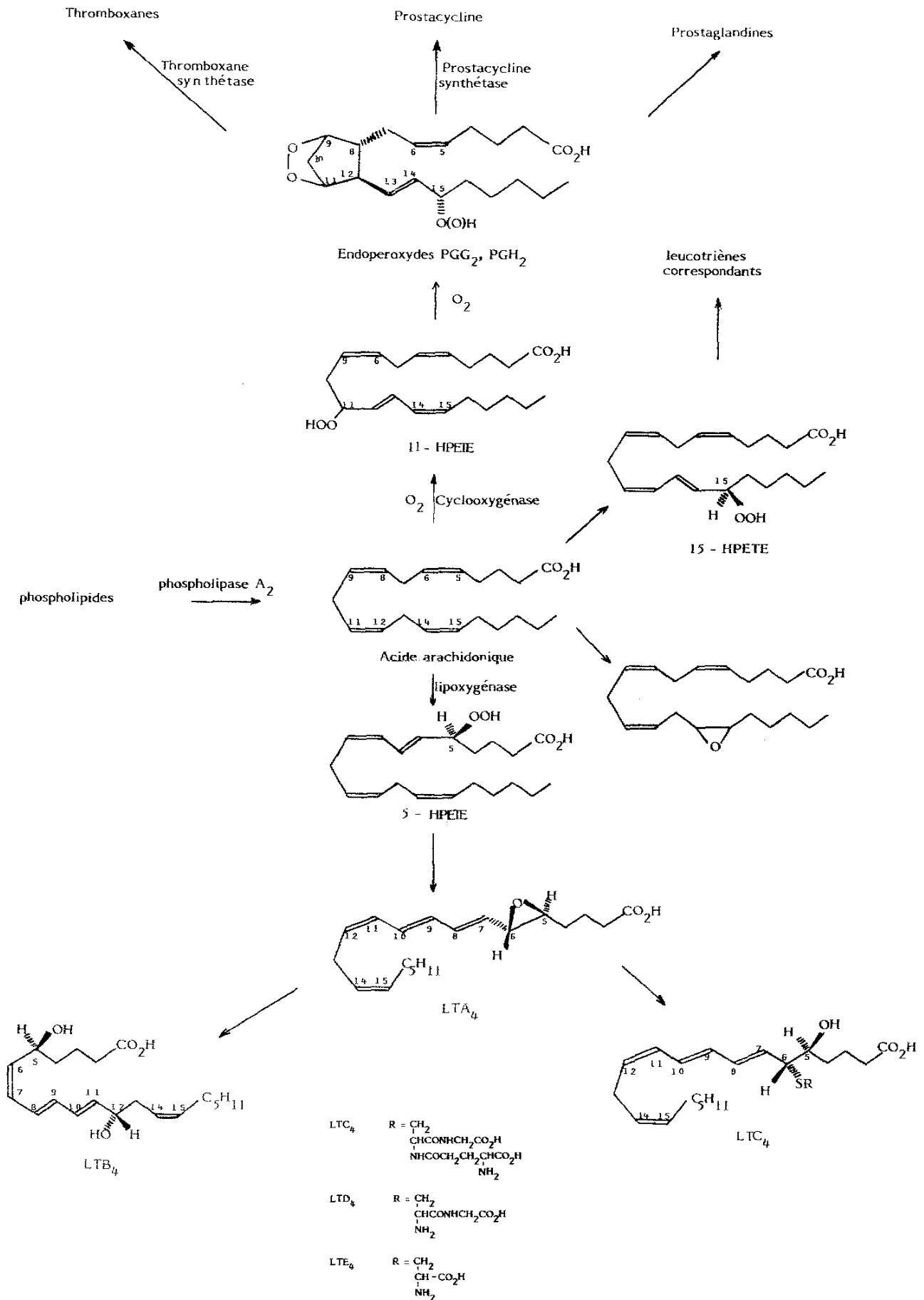
- 1 - Rappels bibliographiques..... 139

2 - Synthèse et réactivité des cations pentadiényles complexés portant un groupe ester en position 1.....	144
<u>PARTIE EXPERIMENTALE.....</u>	151
I - SEL DE SULFONIUM <u>148</u>	151
II - SEL DE SULFONIUM <u>155</u>	151
1 - Alcool <u>55</u>	151
2 - Fluoborate <u>154</u>	152
3 - Sel de sulfonium <u>155</u>	152
III - CATION <u>173</u>	153
1 - Réaction avec l'acide fluoborique aqueux à 50 % dans l'anhydride acétique.....	153
2 - Réaction avec l'acide fluoborique aqueux à 50 % dans l'anhydride propionique.....	154
3 - Réaction avec le complexe $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans l'anhydride propionique.....	154
IV - CATION <u>174</u>	155
1 - Réaction avec l'acide fluoborique aqueux à 50 % dans l'anhydride acétique.....	155
2 - Réaction avec l'acide fluoborique aqueux à 50 % dans l'anhydride propionique.....	155
V- ALCOOL <u>176</u>	156
VI - ALCOOL <u>177</u>	156
VII - ETHER <u>178</u>	157

VIII - ETHER <u>179</u>	158
1 - Par décomplexation de <u>178</u>	158
2 - Par méthylation de <u>177</u>	158
IX - ACETATES <u>175a</u> ET <u>175b</u>	159
a) Action de l'acide acétique sur <u>173</u>	159
b) Action de l'acide acétique sur <u>174</u>	159
BIBLIOGRAPHIE.....	161
ANNEXE : Le méthylsulfate de triméthylsulfonium, un agent simple et efficace d'époxydation.....	163
Partie expérimentale.....	167
Bibliographie.....	171
<u>CONCLUSION</u>	173

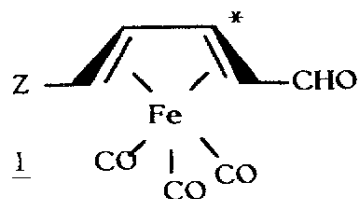
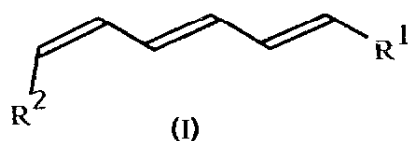
INTRODUCTION

Les travaux entrepris depuis une vingtaine d'années ont montré que l'acide arachidonique et les composés qui en découlent jouent un rôle régulateur très important dans les organismes vivants (schéma I). Sous l'action de la cyclooxygénase cet acide conduit, par l'intermédiaire des endoperoxydes PGG_2 et PGH_2 aux thromboxanes, prostacyclines et prostaglandines, composés aux actions biologiques multiples et importantes ⁽¹⁾⁽²⁾. Récemment, une autre voie de cette "cascade arachidonique" a été découverte : sous l'action de la lipoxygénase l'acide arachidonique est transformé en acide 5-hydroperoxy eicosatétraénoïque (5-HPETE) puis en leucotriène A_4 (LTA_4) dont la structure a été établie en 1979⁽³⁾. Ce dernier peut ensuite évoluer vers d'autres leucotriènes appelés LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 et LTE_4 ⁽⁴⁾. Ces différents composés ont des actions biologiques très importantes : le LTC_4 a été identifié au SRS-A ("Slow-reacting substance of anaphylaxis") et est très certainement impliqué dans l'asthme et dans les phénomènes allergiques ⁽⁵⁾⁽⁶⁾ ; le LTD_4 présente une activité très voisine de celle du LTC_4 . Le LTB_4 quant à lui est la substance chimio-



tactique^{*} probablement la plus puissante actuellement connue : elle est active à des doses de l'ordre du ng par ml ; à ce titre elle semble fortement impliquée dans certains phénomènes inflammatoires (7)(8). On notera enfin la découverte récente des époxydes en position 14-15 de l'acide arachidonique (9) et du 15-HPETE ainsi que des leucotriènes qui en découlent (10). Les propriétés biologiques de ces deux dernières familles de composés ne semblent pas encore clairement établies.

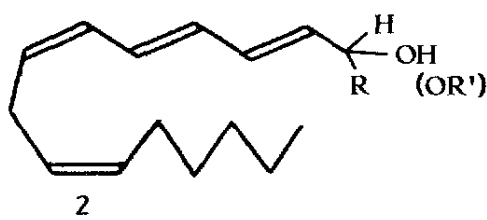
Les leucotriènes apparaissent donc sur le plan biologique comme des métabolites généralement indésirables (apparition d'asthme, d'allergies ou d'inflammation !) ; il serait donc très important au niveau pharmacologique de découvrir des inhibiteurs, si possible sélectifs, de la 5-lipoxgénase ou des antagonistes de l'action des leucotriènes. C'est dans cette optique que des travaux importants ont été entrepris au cours des cinq dernières années dans de nombreux laboratoires publics ou privés (11). On notera, sur le plan structural, que tous les leucotriènes possèdent trois doubles liaisons conjuguées de stéréochimie E, E, Z de type (I). Les complexes butadiène fer-tricarbonyle E, E bifonctionnels 1 étudiés au laboratoire depuis plusieurs années (12), sont donc a priori des subs-



tances de choix pour la synthèse de molécules de ce type ; la résolution très simple et très efficace de 1 (Z = CO₂CH₃) qui a été mise au point (13) constitue un attrait supplémentaire dans la mesure où elle permet d'espérer l'accès à des composés optiquement actifs.

* Substance déclenchant l'arrivée des cellules macrophages ou bacteriophages lors de l'attaque d'un organisme par des éléments extérieurs.

L'objectif essentiel que nous nous sommes fixés au cours de ce travail, effectué en collaboration avec les laboratoires Fournier (Dijon), concerne la préparation de molécules de type leucotriène mais possédant cette fois un groupe OH (ou OR') en α du système triénique (composés de formule 2). De telles molécules, dans lesquelles on a conser-



vé la chaîne hydrocarbonée lipophile mais où la partie droite hydrophile a été modifiée, pouvaient a priori constituer des antagonistes de leucotriènes ou des inhibiteurs de la 5-lipoxygénase. Les modifications éventuelles au niveau de la longueur de la chaîne du groupe R ou de la nature des fonctions qu'elle porte sont en outre susceptibles de moduler l'activité biologique de ces composés.

A partir du complexe 3, trois voies de synthèse ont été étudiées; le schéma II résume le principe de ces approches.

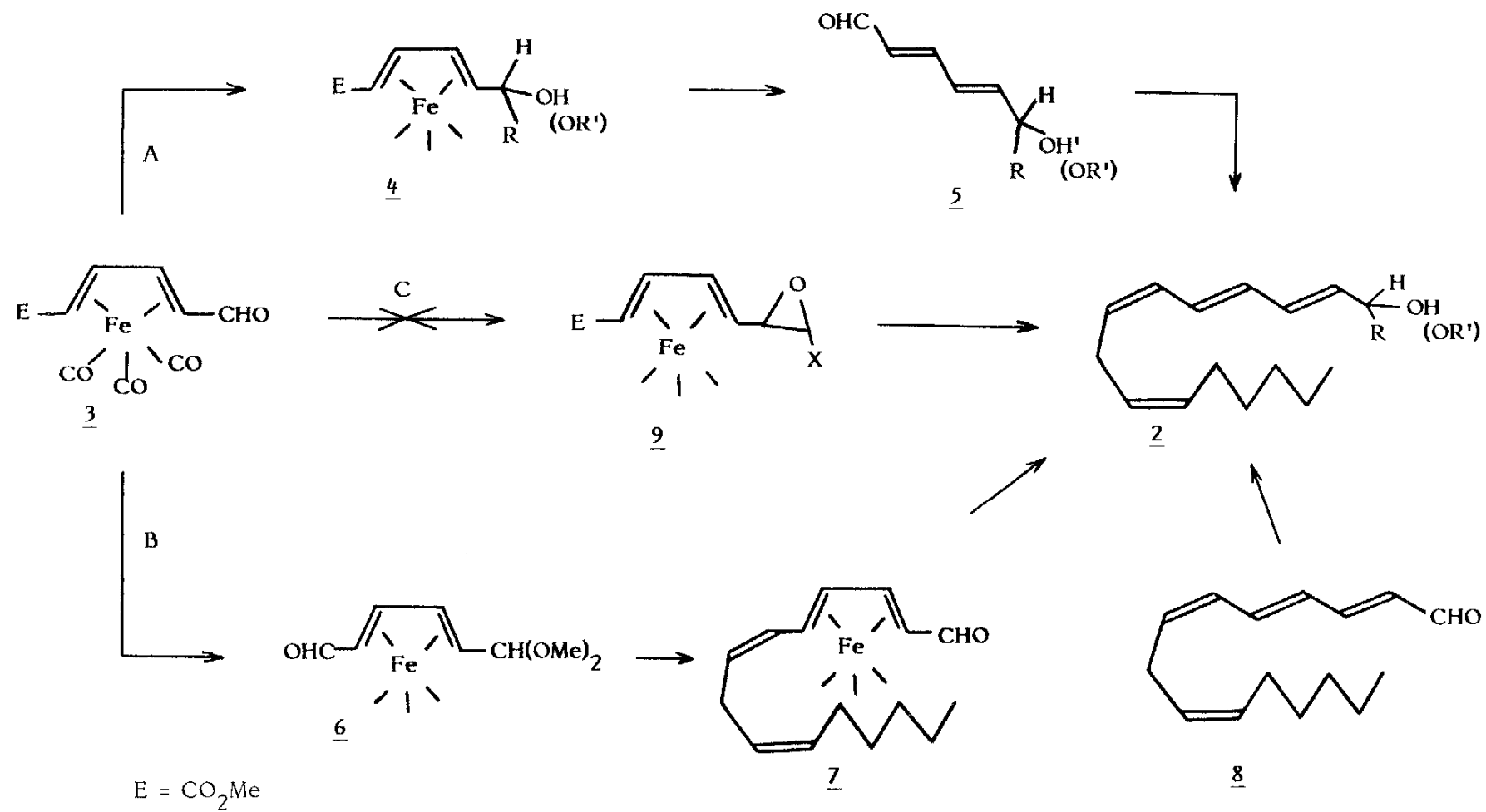
Dans la voie **A** on greffe d'abord la partie hydrophile à droite de la molécule par addition de réactifs nucléophiles sur le complexe 3. Après décomplexation puis transformation du groupe ester en aldéhyde, la chaîne hydrocarbonée est introduite au cours de la dernière étape. Nous avons ainsi synthétisé un leucotriène modèle simple (2, R = R' = CH₃). Lors de cette approche, un certain nombre de problèmes ont été abordés, notamment :

- l'étude de la réactivité de nucléophiles variés, éventuellement fonctionnalisés, avec le complexe 3 ainsi que la diastéréosélectivité des réactions.

- la mise au point de méthodes de décomplexation efficaces et chimiosélectives.

- l'étude de la protection de fonctions alcools en α de complexes butadiène fer tricarbonyle.

Schéma II



La démarche inverse est suivie dans la voie **B** : on greffe d'abord la partie gauche de la molécule (composé 7), la chaîne fonctionnalisée étant introduite au cours de la dernière étape. Cette voie a été étendue à l'aldéhyde non complexé correspondant (8) et a permis la synthèse de différents leucotriènes qui ont été fournis pour les tests biologiques. En dehors des problèmes mentionnés dans la partie précédente, cette étude nécessite la maîtrise des modifications fonctionnelles au niveau des complexes (réactions de réduction et oxydation pour la synthèse de 6 et 7 en particulier).

Une dernière approche possible consisterait en la synthèse d'époxydes de complexes (voie **C**) ; l'ouverture de ces époxydes par des réactifs nucléophiles pouvait conduire, après différentes transformations, aux produits recherchés. Aucun époxyde de ce type n'a pu être préparé, malgré de nombreux essais dans des conditions très variées. Cette étude nous a permis néanmoins de mettre en évidence la réactivité élevée du méthylsulfate de triméthylsulfonium pour l'époxydation des aldéhydes ou des cétones dans les conditions de réaction par transfert de phase. Nous avons enfin été amenés à étudier la réactivité de certains cations pentadiényles complexés au motif fer tricarbonyle. Nous montrerons qu'ils permettent des synthèses hautement stéréosélectives d'alcools ou d'éthers diéniques E, Z.

Notre exposé sera divisé en trois parties :

Chapitre I. Etude de la réactivité de nucléophiles avec le complexe formyl-4 méthoxycarbonyl-1 butadiène fer tricarbonyle. Synthèse d'un leucotriène modèle simple selon la voie A.

Chapitre II. Préparation de formyl-1 tétraènes ; utilisation à la synthèse de leucotriènes fonctionnalisés.

Chapitre III. Essais d'époxydation en α de complexes butadiène-fer tricarbonyle. Utilisation de cations pentadiényles complexés au groupe-ment fer tricarbonyle pour la synthèse d'alcools et d'éther diéniques E, Z.

Bibliographie

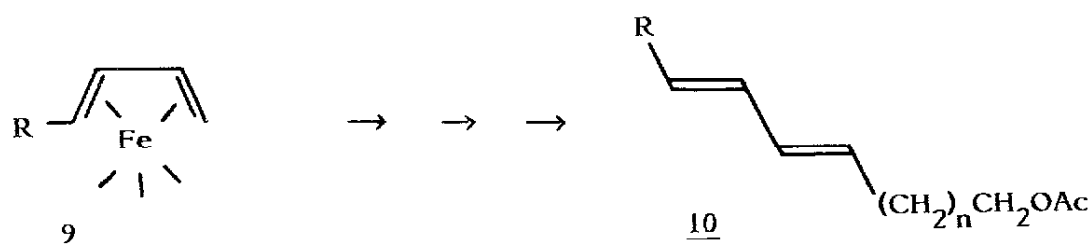
- (1) "The Synthesis of prostaglandins" par A. MITRA, John Wiley and Sons, N.Y., 1977.
- (2) R. FLOWER, La Recherche, 10, 242 (1979).
- (3) E.J. COREY, Y. ARAI et C. MIOSKOWSKI, J. Am. Chem. Soc., 101, 6748 (1979).
- (4) B. SAMUELSSON, Angew. Chem. Int. Ed., 21, 902 (1982) ; Science, 220, 568 (1983).
- (5) E.J. COREY, D.A. CLARK, G. GOTO, A. MARFAT, C. MIOSKOWSKI, B. SAMUELSSON, S. HAMMARSTROM, J. Am. Chem. Soc., 102, 1436 (1980).
- (6) S.E. DAHLEN, P. HEDQUIST, S. HAMMARSTROM et B. SAMUELSSON, Nature, 484 (1980).
- (7) E.J. COREY, A. MARFAT, G. GOTO et F. BRION, J. Am. Chem. Soc. 102, 7984 (1980).
- (8) A.W. FORD-HUTCHINSON, M.A. BRAY, M.V. DOIG, M.E. SHIPLEY et M.J.H. SMITH, Nature, 286, 264 (1980).
- (9) J.R. FALCK, S. MANNA, H.R. JACOBSON, R.W. ESTABROOK, N. CHACOS et J. CAPDEVILA, J. Am. Chem. Soc., 106, 3334 (1984).
- (10) B.J. FITZSIMMONS et J. ROKACH, Tetrahedron Lett., 25, 3043 (1984).
- (11) "Leukotriene syntheses : a new class of biologically active compounds including SRS-A" par F. SCHEINMANN et J. ACKROYD, Raven Press, N.Y., 1984. J. ACKROYD et F. SCHEINMANN, Chem. Soc. Rev., 11, 321 (1982) ; R.H. GREEN et P.F. LAMBETH, Tetrahedron, 39, 1687 (1983).
- (12) J. MARTELLI, R. GREE et R. CARRIE, Tetrahedron Lett., 21, 1953 (1980) ; A. MONPERT, J. MARTELLI, R. GREE et R. CARRIE, Nouv. J. Chim., 7, 345 (1983).
- (13) A. MONPERT, J. MARTELLI, R. GREE et R. CARRIE, Tetrahedron Lett., 22, 1961 (1981).

CHAPITRE I

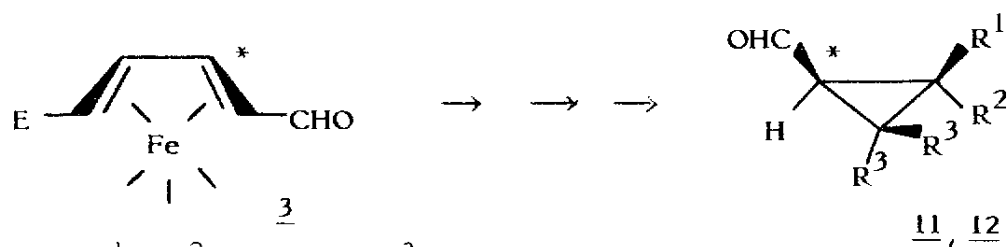
ETUDE DE LA REACTIVITE DE NUCLEOPHILES AVEC LE COMPLEXE FORMYL-4 METHOXYCARBONYL-1 BUTADIENE-FER TRICARBONYLE. SYNTHÈSE D'UN LEUCOTRIENE MODELE SIMPLE SELON LA VOIE A.

Les complexes butadiène-fer tricarbonyle *acycliques* ⁽¹⁾ présentent un certain nombre de caractéristiques qui les rendent particulièrement intéressants en synthèse organique : ils sont d'un accès aisé et peu coûteux ; ils présentent une bonne stabilité thermique, sont inertes vis à vis d'une très grande variété de réactifs chimiques, et peuvent être décomplexés dans des conditions suffisamment douces. Ils sont susceptibles enfin d'exister sous forme optiquement active et dans ce cas, les énergies d'activation correspondant à la racémisation (~ 30 kcal/mole) permettent d'envisager leur utilisation dans une large gamme de température sans perte d'activité optique ⁽²⁾.

Bien que connus depuis très longtemps [le premier complexe de ce type a été décrit dès 1930 ⁽³⁾], ces dérivés organométalliques n'ont été utilisés que très récemment en synthèse organique. C'est ainsi que Knox et Thom ont préparé de façon complètement stéréospécifique différentes phéromones de type 10 à partir des complexes correspondants 9 ⁽⁴⁾.

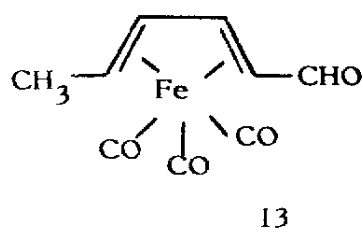


Il a été montré au laboratoire que le complexe 3 pouvait être utilisé à la synthèse de formylcyclopropanes chiraux : cyclopropanes "électrophiles" (par ex. 11) ⁽⁵⁾ ou aldéhydes hémicaroniques (12a, 12b) ⁽⁶⁾.



11 : $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Me}$; $\text{R}^3 = \text{H}$
12a : $\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Me}$; $\text{R}^2 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{Me}$
12b : $\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Me}$; $\text{R}^3 = \text{Me}$.

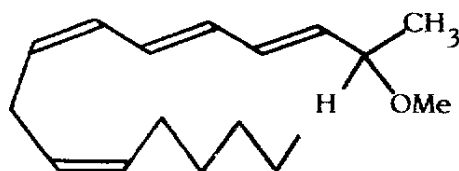
Le complexe de l'aldéhyde sorbique 13 a également été résolu et utilisé par Franck-Neumann et coll. pour une synthèse énantiospécifique des aldéhydes hémicaroniques 12a et 12b ⁽⁷⁾.



Notre approche à la synthèse de leucotriènes modifiés à partir de tels complexes implique l'action de nucléophiles organométalliques (magnésiens, lithiens...) sur un groupement aldéhyde en α du motif butadiène-fer tricarbonyle. A notre connaissance, aucune étude systématique de ce type de réaction n'a été effectuée jusqu'à présent. Les principaux problèmes à envisager sont les suivants :

- Quels seront les réactifs nucléophiles compatibles avec le motif $\text{Fe}(\text{CO})_3$?
- Quelle sera la diastéréosélectivité des réactions ?
- Quels types de protection de fonctions alcools pourra-t-on utiliser ?
- Quelles méthodes de décomplexation seront compatibles avec les autres fonctions présentes dans la molécules ?

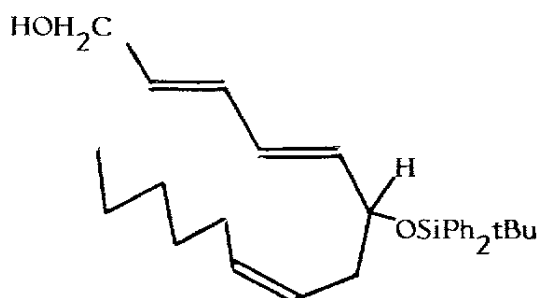
Ces différents problèmes seront abordés dans un premier temps à l'aide d'un nucléophile simple, l'iodure de méthylmagnésium. Il est ainsi possible de synthétiser le leucotriène modèle 14 :



14

La réactivité de nucléophiles, en particulier fonctionnalisés en bout de chaîne, avec le complexe 3 sera étudiée dans une seconde partie.

Nous décrirons enfin l'utilisation de 3 pour la synthèse du triène 15 qui est un intermédiaire clef de la synthèse du LTB_4 ⁽⁸⁾.



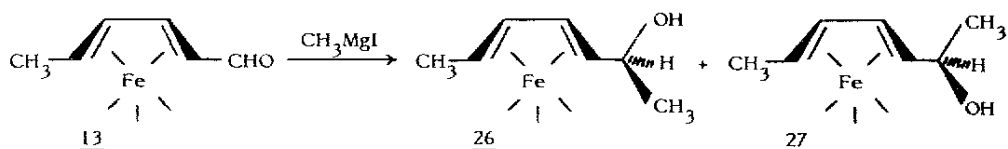
15

I - REACTION DE CH_3MgI . SYNTHÈSE DU LEUCOTRIENE 14

Les schémas I et II résument l'ensemble des résultats obtenus dans la synthèse de 14. Toutes ces réactions ont été effectuées en série racémique ; on notera cependant que certaines ont été reprises au laboratoire en série chirale : elles ont permis d'obtenir des alcools ou des éthers diéniques E, E avec de très bonnes stéréo et énantiosélectivités⁽⁹⁾.

I - Synthèse des alcools 16 et 17

La réaction de CH_3MgI avec le complexe 3 en solution dans le THF* à -15° conduit (Rdt = 80 %) au mélange 60/40 des alcools diastéréoisomères 16 et 17 qui sont très aisément séparés par chromatographie sur gel de silice (16 : Rf = 0,18 et 17 : Rf = 0,45 ; éluant : mélange 1/1 éther plus éther de pétrole). Ces composés présentent des caractéristiques spectroscopiques (RMN, tableau I) en accord avec les structures indiquées. La structure aux rayons X de 17 (Schéma III) permet d'établir sans ambiguïté la stéréochimie de ces composés. Elle est en accord avec les données de la littérature : l'alcool de faible Rf, appelé Ψ -exo par Clinton et Lillya, est le diastéréoisomère 26 alors que son isomère 27 (appelé Ψ -endo) a un Rf nettement plus élevé⁽¹⁰⁾. La structure aux rayons X de 26 a également été établie⁽¹¹⁾.



* En utilisant l'éther comme solvant, nous n'avons jamais observé plus de 50 % de réaction, quelles que soient les conditions utilisées.

Schéma I

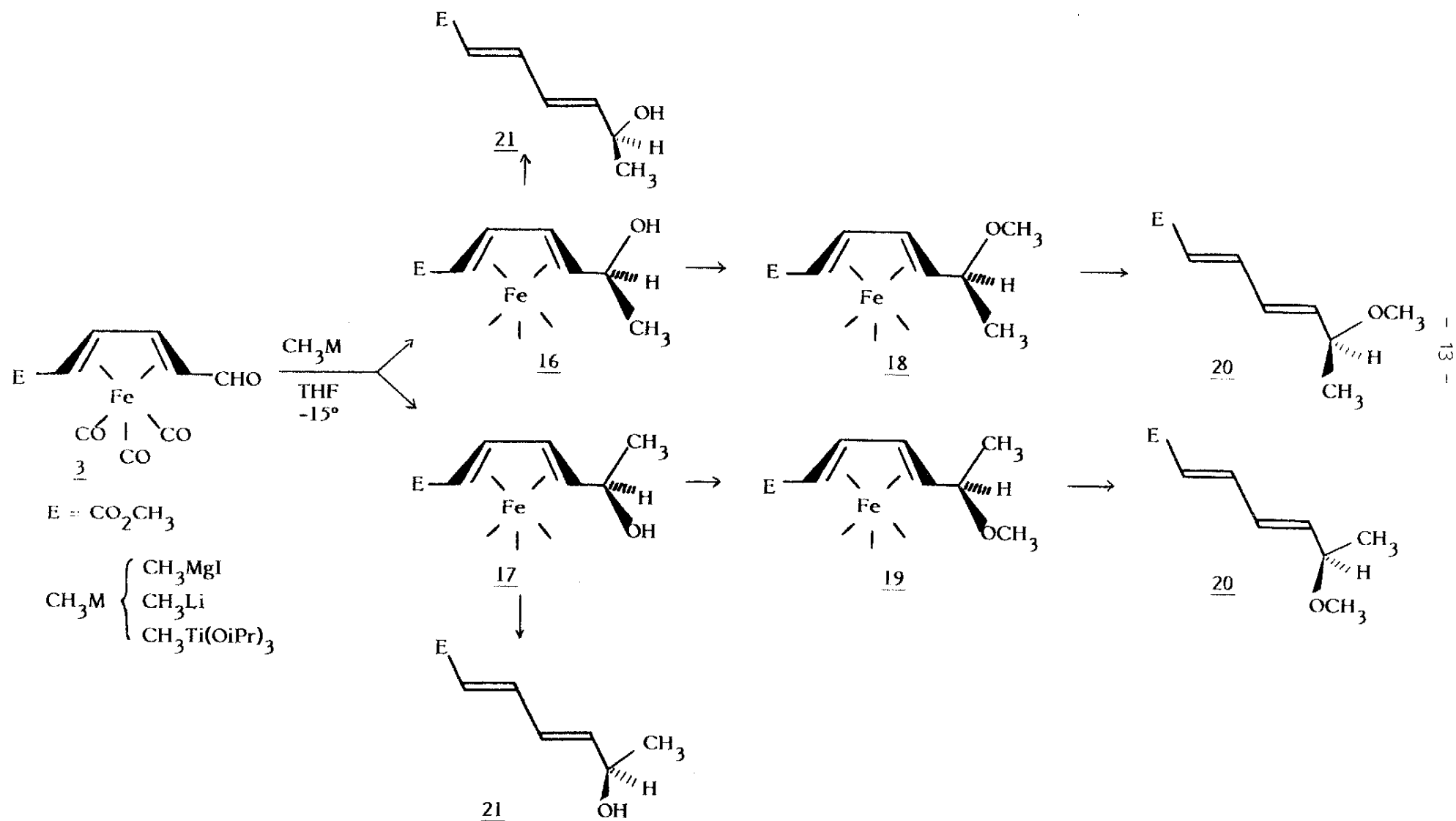
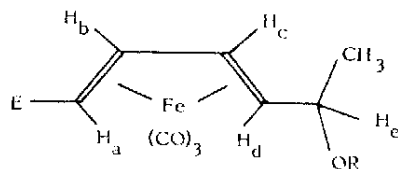


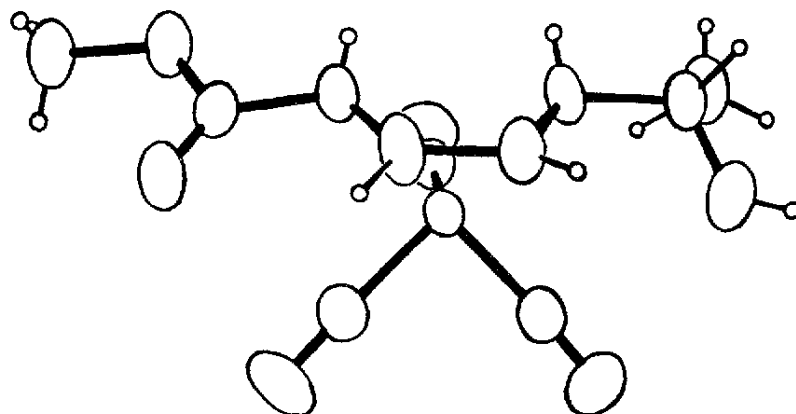
Tableau I - Caractéristiques RMN (CDCl_3) des complexes 16, 17, 18 et 19.



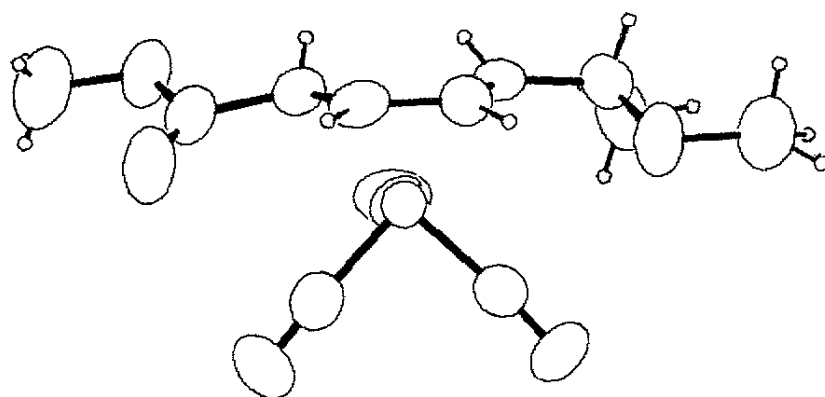
N°	R	δ_{H_a}	δ_{H_b}	δ_{H_c}	δ_{H_d}	δ_{H_e}	δ_{OCH_3}	δ_{CH_3}	δ_R	J_{ab}	J_{bc}	J_{cd}	J_{de}	J_{e-CH_3}	J_{e-R}	J_{ac}	J_{bd}
<u>16</u>	H	1,09	5,80	5,43	1,30	3,63	3,65	1,37	2,8	7,8	4,8	8,1	7,5	6,1	4,2	1,0	1,0
<u>17</u>	H	0,95	5,78	5,37	1,38	3,90	3,63	1,36	2,1	7,6	4,6	8,4	6,0	6,0	3,9	<0,5	<1
<u>18</u>	CH_3	1,07	5,80	5,41	1,23	3,16	3,67	1,33	3,32	7,9	4,8	8,3	6,0	5,9	-	<1	1
<u>19</u>	CH_3	0,92	5,78	5,35	1,3	3,4	3,67	1,29	3,34	7,6	4,8	8,5	*	5,9	-	0,8	0,9

* J_{de} non établi, H_d et H_e sont partiellement masqués.

Schéma III
Structure RX de 17 et 19 *



17



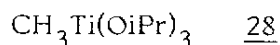
19

* Nous remercions le Dr. L. TOUPET de l'équipe du Professeur MEINNEL (Université de Rennes I) pour l'établissement de ces structures.

La sélectivité relativement faible de cette réaction est en accord avec les travaux de Franck-Neumann et coll. : un mélange 52/48 de 26 et 27 a été obtenu à partir du complexe 13 ⁽¹²⁾.

La diastéréosélectivité est nettement améliorée avec le méthyllithium dans le THF à -80° : on obtient (Rdt = 85 %) le mélange 80/20 des alcools 16 et 17.

Les dérivés organométalliques du titane présentent en général une bonne stéréosélectivité dans les réactions avec les dérivés carbonylés ⁽¹³⁾. Il est intéressant de constater ici que la réaction du dérivé 28 s'effectue (Rdt = 94 %) avec une diastéréosélectivité inversée : l'al-



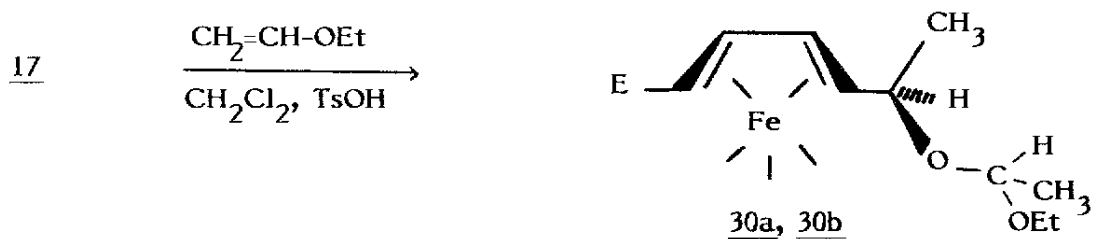
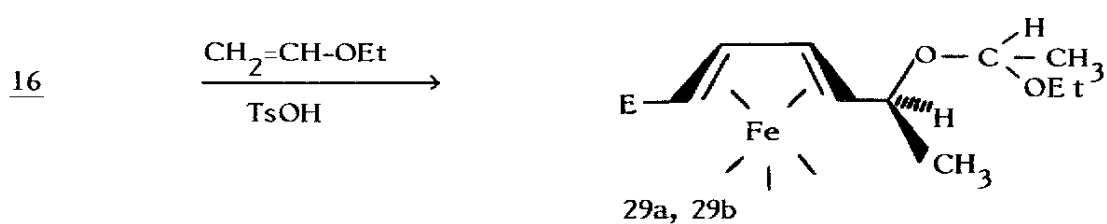
cool 17 est cette fois majoritaire (75 %).

2 - Protection des fonctions alcools. Synthèse des éthers 18 et 19

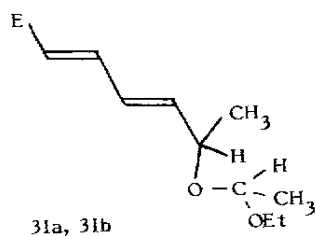
Cette étape s'est révélée plus difficile que prévu dans la mesure où toutes les méthodes classiques s'effectuant en milieu basique (NaH + CH₃I ; NaH + Me₂SO₄...) ont échoué, les alcools de départ étant récupérés en fin de réaction. Nous avons trouvé que l'orthoformiate de méthyle dans le dichlorométhane en présence d'une quantité catalytique d'acide paratoluène sulfonique conduit rapidement aux éthers méthyliques correspondants avec des rendements de l'ordre de 80 %. La réaction est dans ce cas stéréospécifique : les éthers diastéréoisomères 18 et 19 sont obtenus respectivement à partir des alcools 16 et 17. Les caractéristiques spectroscopiques (RMN, tableau I) sont en accord avec les structures indiquées. L'établissement à l'aide de la diffraction des rayons X de la structure de 19 (schéma III) montre que cette réaction s'effectue avec rétention de configuration. Le mécanisme en sera discuté au chapitre III.

Remarque :

Il est également possible de protéger l'alcool sous forme d'éther éthoxyéthyle. 16 conduit au mélange ($\sim 1/1$) des deux éthers diastéréo-



isomères 29a et 29b qu'il n'a pas été possible de séparer. 17 donne le mélange (55/45) de 30a et 30b séparés par chromatographie. Chacun d'entre eux conduit par décomplexation (Me_3NO , $2\text{H}_2\text{O}$; CH_2Cl_2 reflux) respectivement aux diènes 31a et 31b. Les caractéristiques spectroscopi-



ques (cf. partie expérimentale) de ces composés sont en accord avec les structures indiquées.

3 - Réactions de décomplexation. Synthèse des alcools et éthers diéniques 20 et 21

Les limites observées précédemment dans l'étape de protection nous ont conduit à rechercher une méthode de décomplexation chimiosélective au niveau des alcools 16 et 17. Le nitrate cérique ammoniacal dans le méthanol à -15° est le réactif de choix dans ce cas ^{*} : il conduit à l'alcool diénique 21 avec un rendement supérieur à 90 %. Cette réaction a été transposée, avec succès, en série chirale ⁽⁹⁾. La fonction alcool libre peut alors être protégée ou utilisée de manière classique : formation d'acétates ⁽¹⁴⁾ ou d'éthers silylés comme nous le verrons un peu plus loin.

La décomplexation des éthers 18 et 19 par l'oxyde de triméthylamine dans le méthanol (Rdt = 82 %) ou mieux (Rdt \geq 90 %) par Ce^{4+} à -15° dans les mêmes conditions que ci-dessus, conduit à l'éther diénique 20.

Pour ces deux diènes, la RMN ^1H indique la présence d'un seul isomère de configuration E,E ($J_{\text{H}_a\text{H}_b} \neq J_{\text{H}_c\text{H}_d}$ #15 Hz, tableau II).

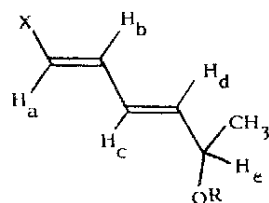
4 - Synthèse du leucotriène 14

L'aldéhyde 23 est préparé de façon classique en deux étapes à partir de 20 : réduction de l'ester par LiAlH_4 à 0°C pour donner l'alcool 22 (Rdt = 70 %) puis oxydation en aldéhyde par le PDC (dichromate de pyridinium) dans le dichlorométhane à température ambiante (Rdt = 61 %). Les caractéristiques de RMN de ces diènes figurent au tableau II.

La condensation de 23 avec le phosphorane 24 dans un mélange THF + HMPT à -80° ⁽¹⁵⁾ conduit au leucotriène 14 avec un rendement de 60 % après chromatographie. Les caractéristiques spectroscopiques

* L'oxyde de triméthylamine par exemple donne un mélange complexe dans lequel la présence de la cétone correspondante est mise en évidence (voir aussi réf. (4)).

Tableau II - Caractéristiques RMN (CDCl₃) des diènes 20, 21, 22 et 23.



N°	X	R	δ_{H_a}	δ_{H_b}	δ_{H_c}	δ_{H_d}	δ_{H_e}	δ_{CH_3}	δ_R	δ_X	J _{ab}	J _{bc}	J _{cd}	J _{de}	J _{e-CH₃}	J _{a-X}		
<u>20</u>	CH ₃ CO ₂	CH ₃	5,85	7,23	6,29	5,95	3,83	1,26	3,29	3,75	15,0	9,8	14,8	6,2	6,2	-		
<u>21</u> *	CH ₃ CO ₂	H	5,85	7,26	6,37	6,11	4,40	1,30	3,5 2	3,74	15,4	9,0	15,1	4,2	6,4	-		
<u>22</u>	CH ₂ OH	CH ₃	5,4 - 6,45 **					3,80	1,28	3,27	4,18(CH ₂) 2-3 (OH)			**		6,3	6,2	5,0
<u>23</u>	CHO	CH ₃	6,19	7,16	6,51	6,18	3,94	1,30	3,34	9,66	14,7	9,7	14,5	5,5	6,6	7,4		

* On note également $J_{bd} \sim 1$ et $J_{be} \sim 0,5$ Hz.

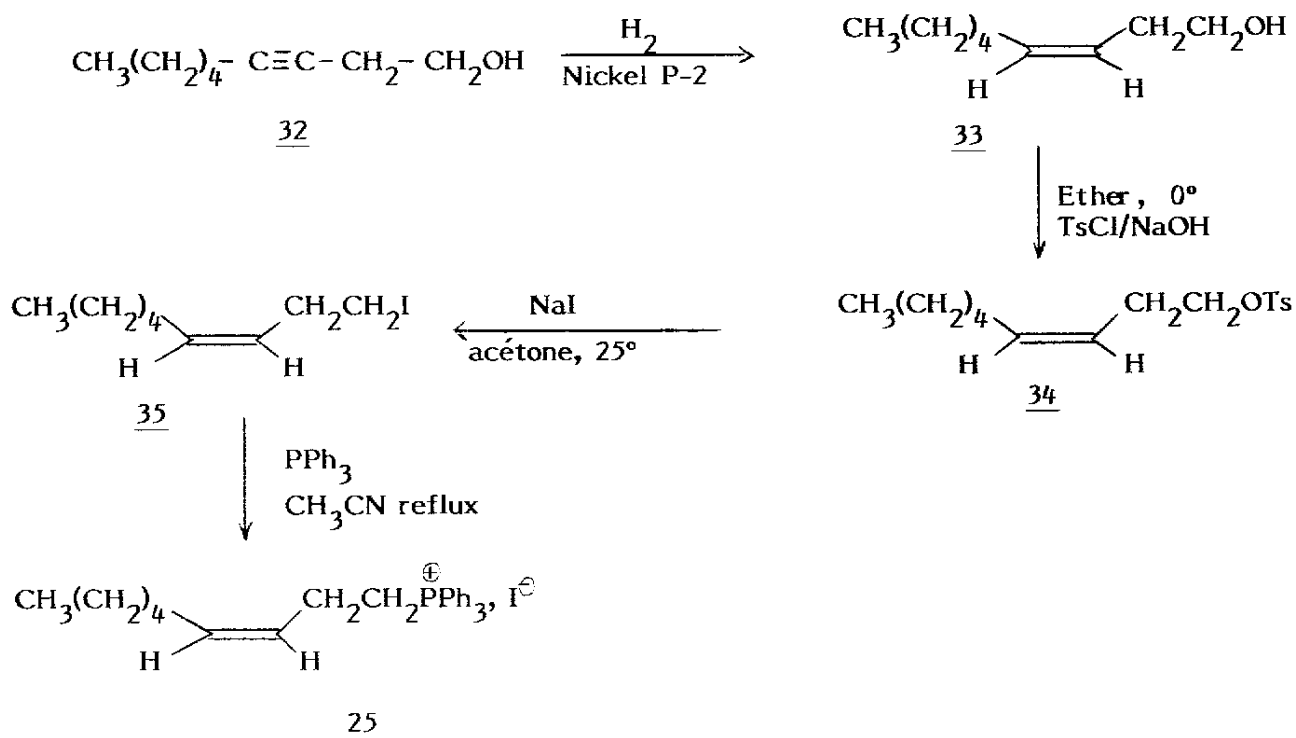
** Les protons oléfiniques forment un massif complexe non analysable au 1er ordre.

de ce composé sont en accord avec la structure indiquée. On observe en particulier en RMN ^1H (80 MHz) un triplet élargi à 2,97 ppm attribuable au CH_2 en position bisallylique. La RMN ^{13}C indique qu'un seul isomère est obtenu ; nous lui avons attribué, par analogie avec les travaux de Corey et coll. (synthèse des LTA_4 et LTC_4)⁽¹⁵⁾, une configuration Z au niveau de la double liaison 6-7 formée.

Remarques :

a) Synthèse du sel de phosphonium 25

La première synthèse de ce sel a été décrite très brièvement par Corey et coll. en 1979⁽¹⁵⁾. La préparation que nous avons utilisée est résumée dans le schéma ci-dessous *. Pour préparer le cis-nonène -3-ol-1, nous avons trouvé plus commode d'effectuer l'hydrogénation catalytique en présence du nickel P-2⁽¹⁶⁾ comme indiqué par Rokach et coll.⁽¹⁷⁾.



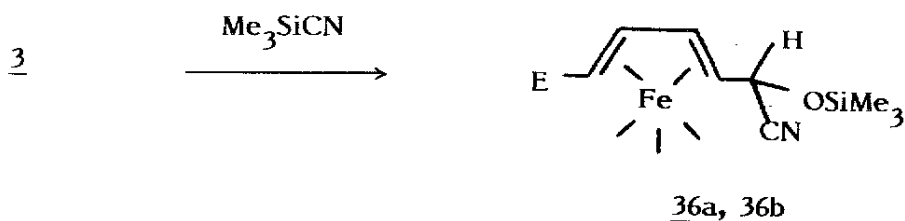
* Nous remercions les laboratoires Fournier pour la fourniture du nonyne-3 ol-1 32.

Cette synthèse peut être réalisée sur des quantités importantes (~ 100 g de 25) et s'effectue avec un excellent rendement (87 % à partir de 32). Une méthode très voisine a été décrite récemment ⁽¹⁸⁾.

b) Synthèse de cyanohydrines protégées ; essais d'alkylation.

Une inversion de polarité au niveau du complexe 3 était susceptible de permettre l'introduction de chaînes, éventuellement fonctionnelles, très variées par des réactions d'alcoylation.

L'action du cyanotriméthylsilane préparé in situ ⁽¹⁹⁾ sur le complexe 3 conduit (Rdt = 87 %) au mélange (66/34) des deux cyanohydrines silylées diastéréoisomères 36a et 36b facilement séparées par cristallisation fractionnée. Leurs caractéristiques spectroscopiques (cf



partie expérimentale) sont en accord avec les structures indiquées, mais ne permettent pas l'attribution de la stéréochimie.

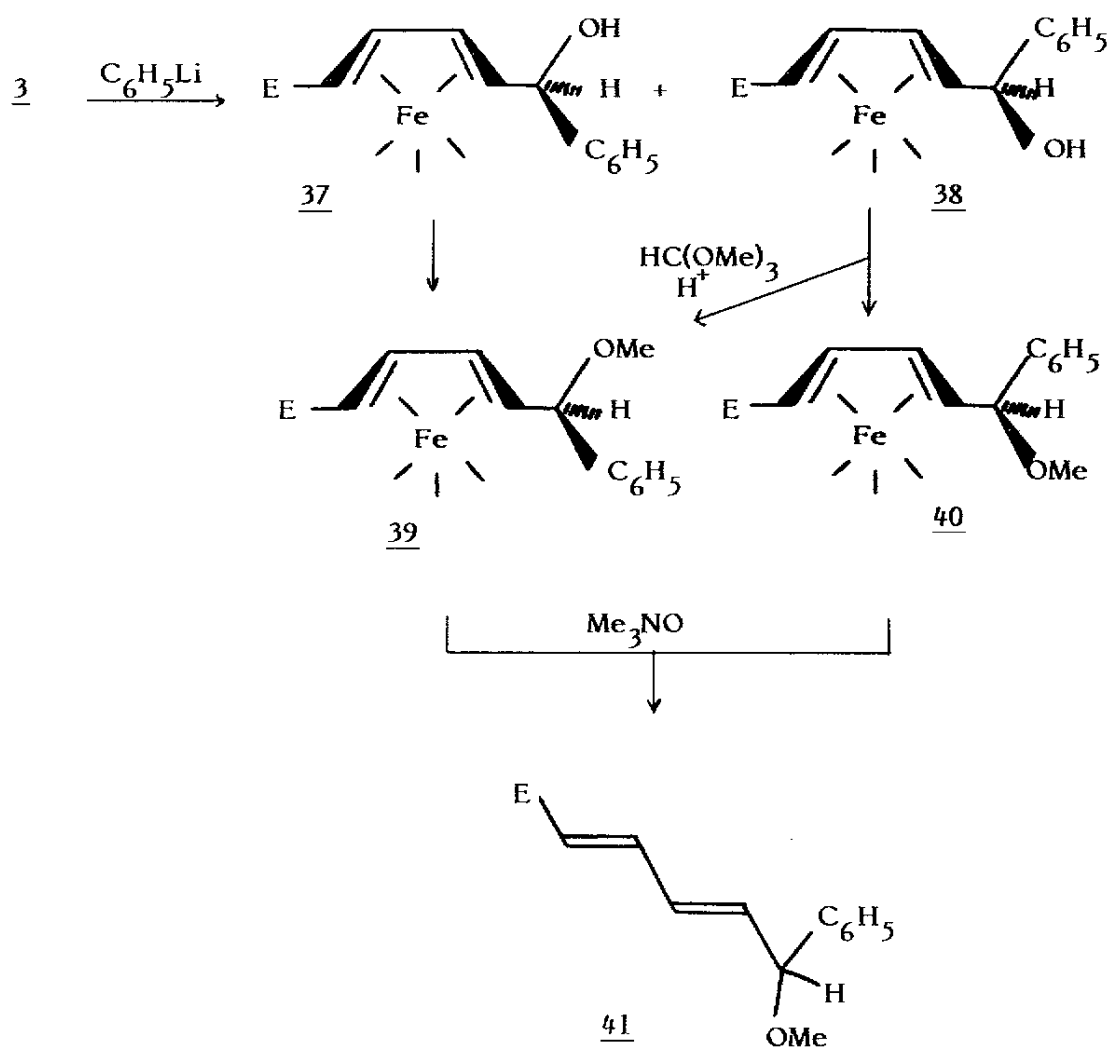
Les différents essais d'alcoylation de 36a ont échoué : l'action du LDA à -80° suivie d'addition de CH_3I conduit à la destruction du complexe. La réaction de 36a avec l'hydrure de sodium à 0° en présence de CH_3I redonne 3 après hydrolyse.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus par Franck-Neumann et coll. ⁽¹²⁾ dans le cas des dithianes en position terminale du complexe. Il semble donc qu'une charge anionique dans cette position déstabilise fortement les complexes butadiène-fer tricarbonyle.

II - REACTIONS D'AUTRES NUCLEOPHILES

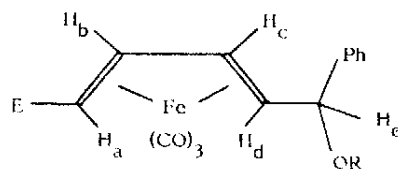
1 - Réaction avec le phényllithium

Le phényllithium réagit avec le complexe 3 dans le THF à -80° pour conduire (Rdt = 94 %) au mélange 66/34 des deux alcools diastéréo-



isomères 37 et 38. Ceux-ci sont aisément séparés par chromatographie

Tableau III - Caractéristiques RMN des complexes 37, 38, 39 et 40.



N°	R	Solvant	δ_{H_a}	δ_{H_b}	δ_{H_c}	δ_{H_d}	δ_{H_e}	δ_{OCH_3}	δ_{Ph}	δ_R	J_{ab}	J_{bc}	J_{cd}	J_{de}	J_{e-R}	J_{ac}	J_{bd}
<u>37</u>	H	$CDCl_3$	0,97	5,70	5,51	1,45	4,42	3,55	7,32	3,2 -3,5	7,8	5,3	8,0	7,2	2	<0,5	<0,5
<u>38</u>	H	$CDCl_3$	0,81	5,61	5,29	1,40	4,52	3,48	7,23	2,8	8,0	5,2	8,7	6,7	3,0	0,5	0,5
<u>39</u>	CH_3	C_6D_6	0,88	5,64	5,39	1,29	3,93	3,40	7,20	2,99	7,9	5,2	8,4	5,3	-	<1	<1
<u>39</u>	CH_3	$CDCl_3$	0,99	5,78	5,62	1,42	4,04	3,53	7,29	3,12	7,0	5,0	7,8	5,5	-	<0,5	<0,5
<u>40</u>	CH_3	$CDCl_3$	0,91	5,73	5,38	1,44	4,01	3,58	7,30	3,18	8,0	5,0	8,5	6,9	-	0,9	1,0

sur gel de silice ; par analogie avec les résultats antérieurs, nous avons attribué au composé le plus polaire la structure Ψ -exo 37.

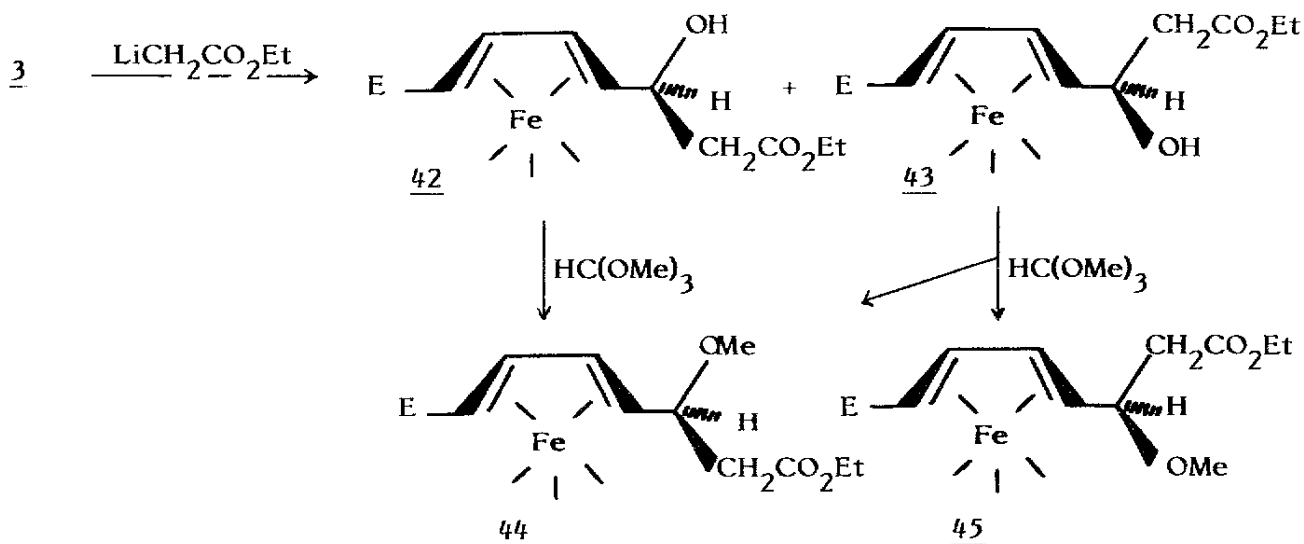
Dans les mêmes conditions que pour les dérivés méthylés précédents (HC(OMe)_3 , H^+), l'alcool 37 conduit de façon stéréospécifique à l'éther 39. La réaction est par contre plus lente dans le cas de 38 et conduit à un mélange 53/47 des éthers 39 et 40 qui ont été séparés par chromatographie.

Les caractéristiques spectroscopiques de ces composés (RMN, tableau III) sont en accord avec les structures indiquées. La décomplexation de 39 ou de 40 conduit au diène 41. Les caractéristiques de RMN de ce dernier (cf. partie expérimentale) indiquent la présence d'un seul isomère de configuration E,E ($J = 15,5$ et $15,0$ Hz).

2 - Réactions avec des lithiens stabilisés par un groupe électro-attracteur en α

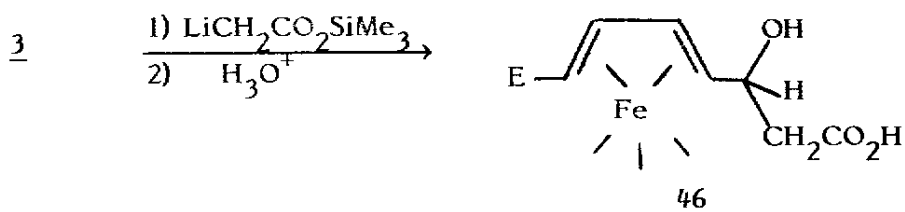
De tels lithiens sont susceptibles de permettre l'introduction d'une chaîne fonctionnalisée courte. Nous nous sommes intéressés d'une part aux dérivés acétiques permettant la synthèse de β -hydroxy acides ou esters et d'autre part aux dérivés soufrés pour la synthèse de β hydroxysulfures.

Le lithioacétate d'éthyle en solution dans le THF à -80° réagit avec le complexe 3 pour conduire (Rdt 78 %) au mélange 84/16 des deux alcools diastéréoisomères 42 et 43 très facilement séparés par chromatographie. La protection de ces alcools pose le même type de problèmes que dans le cas de 37 et 38 : le composé le plus polaire 42 conduit rapidement et de manière stéréospécifique à l'éther 44. La protection de 43 est par contre plus difficile, partielle, et conduit à un mélange 25/75 de 44 et 45, qui ont été séparés par chromatographie.



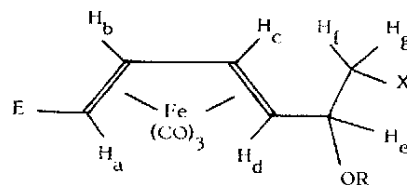
Les caractéristiques spectroscopiques (RMN, tableau IV) de ces composés sont en accord avec les structures proposées mais ne permettent pas une attribution non ambiguë de stéréochimie. Les structures sont attribuées sur la base de l'analogie de comportement avec les composés décrits antérieurement.

L'introduction directe d'une chaîne à deux carbones avec une fonction acide est possible avec le lithien dérivé de l'acétate de triméthylsilanol : dans les mêmes conditions que précédemment, après hydrolyse en milieu acide, on obtient (Rdt = 80 %) le mélange des deux hydroxyacides 46 diastéréoisomères qu'il n'a pas été possible de séparer.



Ce type de réaction sera utilisé au chapitre suivant pour la synthèse de leucotriènes portant des chaînes hydroxy-ester ou hydroxy-acide.

Tableau IV - Caractéristiques RMN (CDCl₃) des complexes 42, 43, 44, 45, 47 et 48.

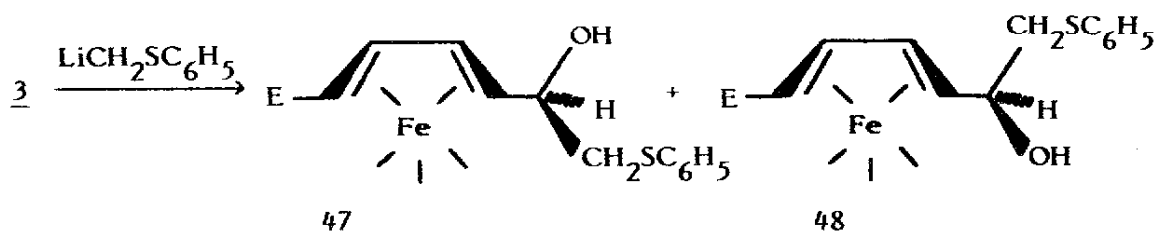


Nº	R	X	δ_{H_a}	δ_{H_b}	δ_{H_c}	δ_{H_d}	δ_{H_e}	δ_{H_f}	δ_{H_g}	δ_{OCH_3}	δ_R	δ_X	J_{ab}	J_{bc}	J_{cd}	J_{de}	J_{e-R}	J_{ef}	J_{eg}	J_{fg}	J_{ac}	J_{bd}
<u>42</u>	H	CO ₂ Et	0,94	5,60	5,18	1,08	3,9	2,37	2,37	3,38	3,6	0,98 (CH ₃) 3,95 (CH ₂)	8,0	5,0	8,4	**	**	5,8*		*	0,8	0,8
<u>43</u>	H	CO ₂ Et	1,03	5,84	5,52	1,39	4,14	2,55	2,68	3,70	3,15 -3,60	1,34 (CH ₂) 4,20 (CH ₂)	8,0	5,1	8,5	5	3,7	9,2	3,2	16,4	0,7	0,8
<u>44</u>	Me	CO ₂ Et	1,10	5,86	5,50	1,34	3,55	2,61	2,72	3,69	3,37	1,30 (CH ₂) 4,18 (CH ₂)	8,0	5,0	8,5	7-8	-	5,3	6,9	15,3	0,8	0,8
<u>45</u>	Me	CO ₂ Et	0,99	5,82	5,44	1,40	3,75	2,47	2,78	3,68	3,42	1,31 (CH ₃) 4,19 (CH ₂)	8,0	4,9	8,6	6,0	-	6,9	5,9	15,4	0,8	0,9
<u>47</u> ***	H	SPh	1,01	5,77	5,46	1,25	3,6	2,93	3,22	3,61	3,3	7,10 -7,48	8,0	5,0	8,4	6,5	4,0	9,1	3,0	13,6	0,5	0,8
<u>48</u> ***	H	SPh	0,94	5,78	5,40	1,27	3,7	2,91	3,16	3,64	2,85	7,15 -7,50	8,0	4,9	8,6	6,0	2,7	9,1	3,6	13,6	0,8	0,9

* Solvant C₆D₆ ; moyenne de J_{ef} et J_{eg} car $\delta_{H_f} = \delta_{H_g}$; J_{fg} non établi. ** Les protons H_d et H_e sont partiellement masqués par les signaux du groupe éthyle. *** L'analyse du système ABC constitué par H_e, H_f et H_g a été réalisée selon Liang Xiao-Tian, Sci. Sinica, 13, 589 (1964).

Comme nous le verrons au chapitre III, les β -hydroxysulfures sont des précurseurs potentiels d'époxydes en α du complexe butadiène-fer tricarbonyle.

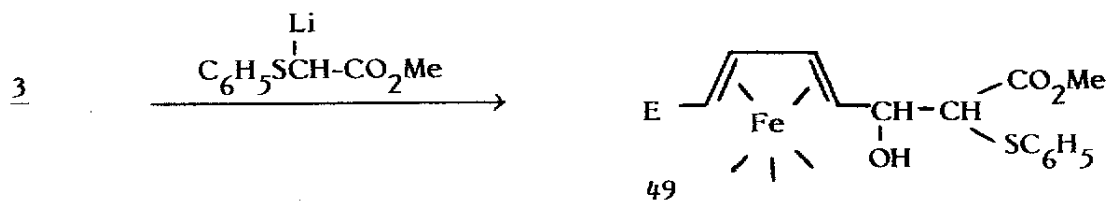
Le lithien dérivé du thioanisole ⁽²⁰⁾ réagit avec le complexe 3 pour conduire (Rdt = 88 %) à un mélange 72/28 des deux β -hydroxysulfures diastéréoisomères 47 et 48 séparés par chromatographie. Les caractéristiques de RMN de ces composés figurent au tableau IV. Nous avons



attribué, comme précédemment, la structure Ψ -exo au complexe le plus polaire 47.

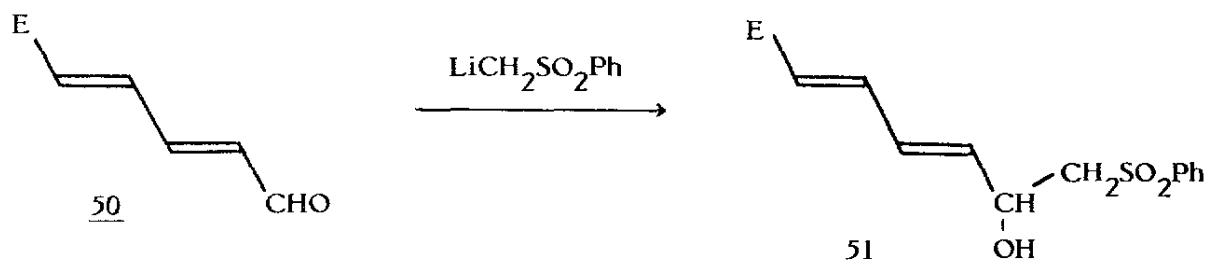
Remarques :

- Le lithien du (phénylthio) acétate de méthyle ⁽²¹⁾ réagit partiellement avec 3 pour donner (Rdt = 25 %) le composé d'addition attendu 49 sous forme d'un mélange complexe d'isomères qui n'ont pas été séparés. On récupère dans ce cas 40 % de l'aldéhyde initial 3.



- Si le lithien de la méthylphénylsulfone réagit avec le diène 50 pour donner (Rdt \neq 70 %) la β -hydroxysulfone attendue 51, sa

réaction avec le complexe 3 ne donne pratiquement pas de β -hydroxy-



sulfone (Rdt \leq 20 %) mais un complexe peu polaire non identifié.

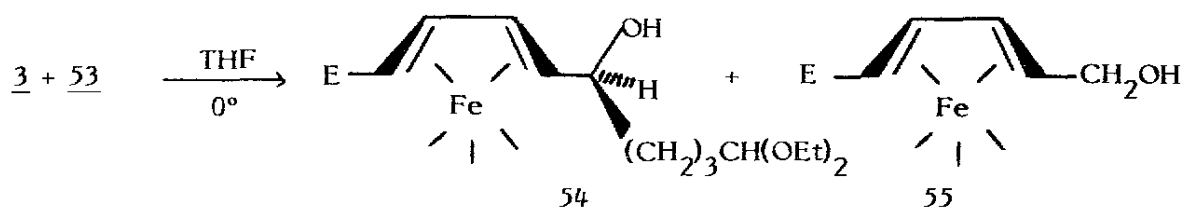
3 - Organométalliques permettant l'introduction de chaînes à 4 ou 5 atomes de carbone.

La synthèse de leucotriènes modifiés dont le squelette se rapproche de celui des produits naturels (composés en C_{19} , C_{20} ou C_{21} par exemple) implique l'addition de nucléophiles fonctionnalisés comportant une chaîne à 4 ou 5 atomes de carbone.

En raison de sa transformation aisée en ester puis en acide, l'orthoester apparaît comme la fonction protectrice idéale dans un tel cas. Le magnésien du bromo-5 orthovalérate de méthyle 52 ne réagit malheureusement pas avec le complexe 3 à température ambiante.



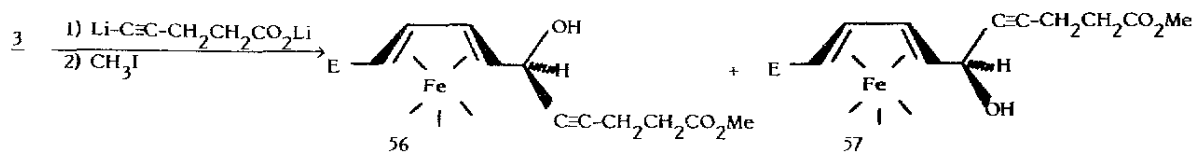
Le magnésien 53 ⁽²²⁾ par contre réagit avec 3 pour donner, après chromatographie, l'alcool 54 (Rdt non optimisé de 17 %) accompagné de l'alcool de réduction 55 (45 %). Les caractéristiques spectros-



copiques de 54 (cf partie expérimentale) sont en accord avec la structure indiquée mais ne permettent pas une attribution de stéréochimie. L'alcool 55 est identifié par comparaison avec le produit de réduction (KBH_4 , EtOH) de 3.

On notera que le groupe ester en position 1 dans le complexe a un rôle important sur le déroulement de cette réaction : il sera en effet montré ultérieurement que les rendements en produits d'addition 1,2 sont nettement plus élevés lorsque cet ester est remplacé par une chaîne hydrocarbonée. Il a été montré par ailleurs au laboratoire qu'avec un groupe CH_2OMe dans cette position, le magnésien 53 donne les adduits correspondants avec des rendements de 60 % ⁽²³⁾.

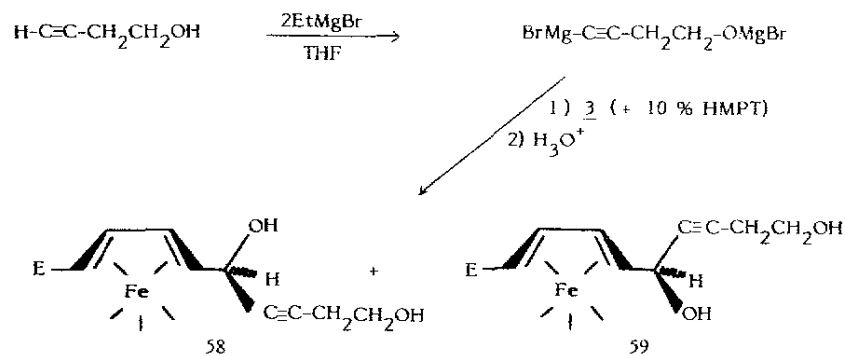
Les organométalliques dérivés d'acétyléniques vrais réagissent avec le complexe 3. Le dérivé dilithié de l'acide pentyne-4 oïque conduit*, après estérification par l'iodure de méthyle, au mélange 60/40



des deux diastéréoisomères 56 et 57 avec un rendement global de 42%.

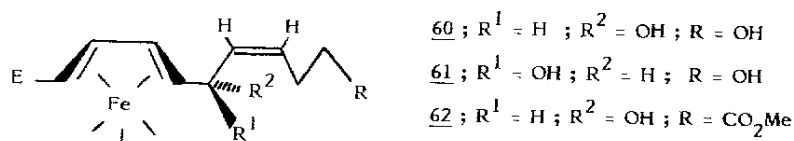
De la même manière, le dimagnésien du butyne-3 ol-1 réagit avec le complexe 3 pour conduire (Rdt 87 %) à un mélange 70/30 des diols 58 et 59.

* Les hydroxyacides obtenus après hydrolyse du milieu réactionnel n'ont pu être séparés ni caractérisés de manière satisfaisante.



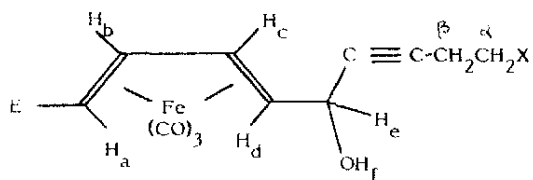
Pour ces deux séries de réactions les diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie. Nous avons attribué comme précédemment la structure Ψ -exo indiquée aux composés les plus polaires 56 et 58. Les caractéristiques de RMN de ces composés figurent au tableau V.

Il est intéressant de noter que l'hydrogénation complète de ces triples liaisons (catalyseur : Pd/C) n'a pas été possible. Peut-être à cause de facteurs stériques liés à l'encombrement du complexe, la



réduction s'arrête au stade oléfinique ; ce résultat est indépendant de la configuration relative du complexe et de l'atome de carbone vicinal (cas de 60 et 61). La nature du groupe terminal n'intervient pas non plus (cas de 62).

Tableau V - Caractéristiques RMN (CDCl₃) des complexes 56, 57, 58 et 59.



56, 57, X = CO₂CH₃

58, 59, X = OH

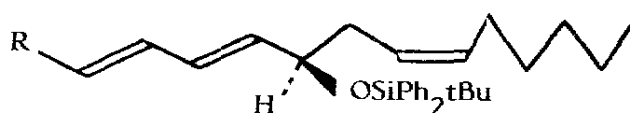
N°	δ_{H_a}	δ_{H_b}	δ_{H_c}	δ_{H_d}	δ_{H_e}	δ_{H_f}	δ_{OCH_3}	$\delta_{CH_{2\alpha}}$	$\delta_{CH_{2\beta}}$	δ_X	J_{ab}	J_{bc}	J_{cd}	J_{de}	J_{ac}	J_{bd}	$J_{e-CH_{2\beta}}$	$J_{CH_{2\alpha}-CH_{2\beta}}$
<u>56</u>	1,18	5,82	5,54	1,61	4,28	3,91 -4,12	3,70	2,62 *		3,74	8,0	5,0	8,2	7,6	0,6	0,6	*	*
<u>57</u>	1,07	5,83	5,60	1,56	4,58	3,30 -3,60	3,71	2,61 *		3,75	7,6	5,2	8,3	4,7	0,6	0,7	*	*
<u>58</u>	1,15	5,80	5,49	1,58	4,21	3,3 -4,0	3,68	3,75	2,52	4,5 - 5,2	8,1	5,0	8,4	8,0	<1	<1	1,4	6,0
<u>59</u>	1,04	5,82	5,57	1,53	4,51	2,7 - 3,2	3,66	3,73	2,50	2,7 - 3,2	8,0	5,0	8,2	4,7	0,7	0,8	1,0	6,0

* CH_{2 α} et CH_{2 β} sont fortuitement équivalents.

Les caractéristiques spectroscopiques de ces composés (cf partie expérimentale) sont en accord avec les structures proposées. Les spectres RMN (80 MHz) ne permettent pas une analyse du système ni la lecture des constantes de couplage des protons oléfiniques. Nous avons attribué par analogie avec les travaux de la littérature (réduction catalytique "cis"), une stéréochimie Z aux doubles liaisons formées.

III - SYNTHÈSE D'UN INTERMÉDIAIRE CLE DE LA PRÉPARATION DU LTB₄

Les composés 63 et 15 sont des intermédiaires connus de la synthèse du LTB₄⁽⁸⁾. Leur synthèse est délicate et 63 a été préparé en 8 étapes avec un rendement global d'environ 10 % à partir du désoxy-2-ribose.

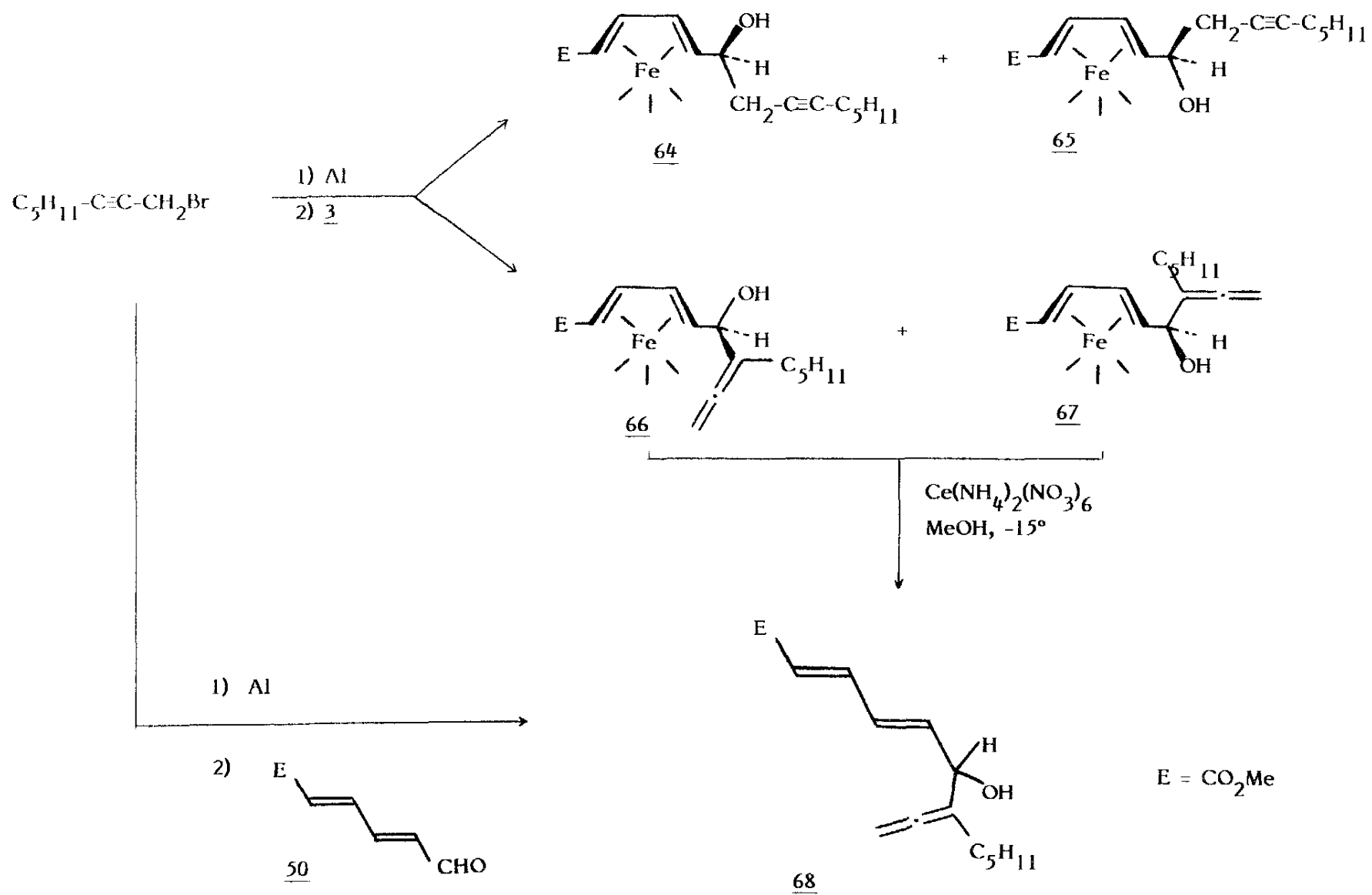


63 : R = CO₂Et

15 : R = CH₂OH

L'analogie évidente de structure entre ces composés importants et les complexes butadiène-fer tricarbonyle de type 3 nous a conduit à chercher une synthèse de 63 et de 15 à partir du complexe 3. Une première approche possible consistait à greffer directement la chaîne à 8 atomes de carbone à l'aide d'un organométallique de type propargylique. La réaction de l'aluminique dérivé du bromo-1 octyne-2 avec le complexe 3 donne (Rdt global 95 %) un mélange de quatre produits 64 à 67 (schéma IV), qui ont été séparés par chromatographie. Les alcools alléniques 66 et 67 (proportion relative 43/57) sont très largement majoritaires (85 % du mélange). Pour les alcools homo-propargyliques le diastéréoisomère le moins polaire est légèrement majoritaire

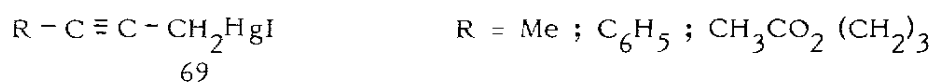
Schéma IV



(proportion relative de 64 et 65 : 47/53). Les caractéristiques spectroscopiques (RMN, tableaux VI et VII) confirment sans ambiguïté les structures de ces composés. Nous avons attribué aux composés les plus polaires 64 et 66 les structures Ψ -exo indiquées, par analogie avec les travaux antérieurs.

La décomplexation de chacun des composés 66 et 67 conduit au même diène allénique 68. Ce dernier est obtenu directement et quantitativement (contrôle RMN) par réaction de l'organoaluminique avec le diène 50.

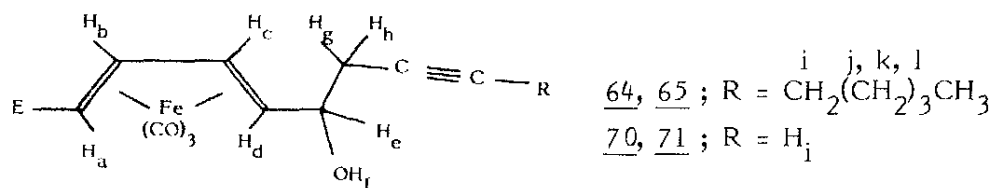
En accord avec les données de la littérature ⁽²⁴⁾, la transposition propargyle-allényle de ces organométalliques limite leur utilisation pour le but recherché. Il pourrait être intéressant dans cette optique d'étudier la réactivité de dérivés organomercuriques : c'est ainsi par exemple que les dérivés 69 ont été décrits très récemment ⁽²⁵⁾.



Ces différents composés ne sont caractérisés que sous la forme propargylique et ils sont annoncés comme "intéressants en synthèse organique" ⁽²⁵⁾. Il s'est donc avéré nécessaire de greffer la chaîne hydrocarbonée en deux étapes : l'aluminique dérivé du bromure de propargyle réagit avec le complexe 3 dans le THF à -80° pour conduire (Rdt 94 %) au mélange 25/75 des deux alcools diastéréoisomères 70 et 71. En accord avec les données de la littérature ⁽²⁴⁾, on observe ici uniquement les dérivés propargyliques. Ces deux alcools ont été séparés par chromatographie ; leurs caractéristiques de RMN figurent au tableau VI.

Nous avons attribué comme précédemment au composé le plus polaire, minoritaire dans ce cas, la structure Ψ -exo 70. La décomplexation de chacun d'entre eux avec la méthode mise au point précédemment (Ce^{4+} , MeOH, -15°) conduit de manière pratiquement quantitative au diène 72. Un seul isomère de configuration E,E ($J_{\text{H}_a\text{H}_b} = 15,3$;

Tableau VI - Caractéristiques RMN (CDCl_3) des complexes 64, 65, 70 et 71.



N°	δ_{H_a}	δ_{H_b}	δ_{H_c}	δ_{H_d}	δ_{H_e}	δ_{H_f}	δ_{H_g}	δ_{H_h}	δ_{OCH_3}	δ_{R}	J_{ab}	J_{bc}	J_{cd}	J_{de}	J_{ef}	J_{eg}	J_{eh}	J_{gh}	J_{gi}	J_{hi}	J_{ac}	J_{bd}
<u>64</u>	1,12	5,86	5,56	*	3,70	2,2	2,45 - 2,65		3,70	2,08-2,37 (CH_2^i) 1,21-1,60 ($\text{CH}_2^{j,k,l}$) 0,96(CH_3)	7,9	5,0	8,4	*	¶	**	**	**	**	**	0,9	0,8
<u>65</u>	1,03	5,84	5,48	*	4,26	2,15	2,45	2,54	3,69	2,10-2,38 (CH_2^i) 1,22-1,80 ($\text{CH}_2^{j,k,l}$) 0,95(CH_3)	7,9	5,0	8,5	2,0	¶	-	2,0	***	2,3	-	0,8	0,9
<u>70</u>	1,11	5,87	5,57	1,42	3,7	2,77	2,30- 2,65		3,68	2,17	8,0	5,0	8,3	6,8	5,3	**	* *	* *	2,6	2,6	0,9	0,9
<u>71</u>	1,00	5,83	5,48	1,41	3,84	2,68	2,46	2,54	3,67	2,15	8,0	5,0	8,5	6,3	3,9	-	-	-	2,5	2,5	0,9	1,0

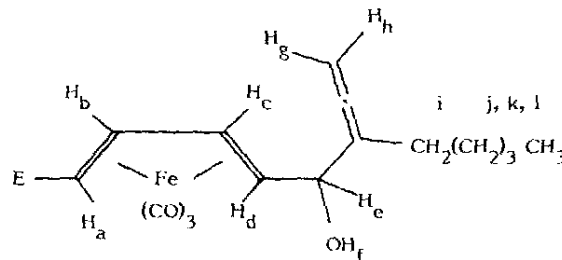
* H_d est masqué par le massif de (CH_2)₃ j, k, l.

* * Les protons g et h forment un massif complexe, non analysable au 1er ordre.

*** J_{gh} non établi.

¶ non lisible.

Tableau VII - Caractéristiques RMN (CDCl_3) des complexes 66, 67.



N°	δ_{H_a}	δ_{H_b}	δ_{H_c}	δ_{H_d}	δ_{H_e}	δ_{H_f}	δ_{H_g}	δ_{H_h}	δ_{OCH_3}	δ_{CH_2} i	δ_{CH_2} j, k, l	δ_{CH_3}	J_{ab}	J_{bc}	J_{cd}	J_{de}	J_{ef}	J_{eg}	J_{eh}	J_{gh}	J_{ac}	J_{bd}
<u>66</u>	1,12	5,84	5,59	1,57	4,08	2,90 -3,15	4,88	4,93	3,70	1,95 -2,35	1,25 -1,60	0,96	7,9	4,9	8,4	6,6	¶	2,3*	2,3*	1,0	0,7	0,8
** <u>67</u>	0,96	5,74	5,37	1,42	3,93	2,30	4,85	4,92	3,60	1,90 -2,15	1,12 -1,50	0,86	7,9	4,9	8,6	6,7	4,3	0,3*	0,3*	3,1	0,8	0,8

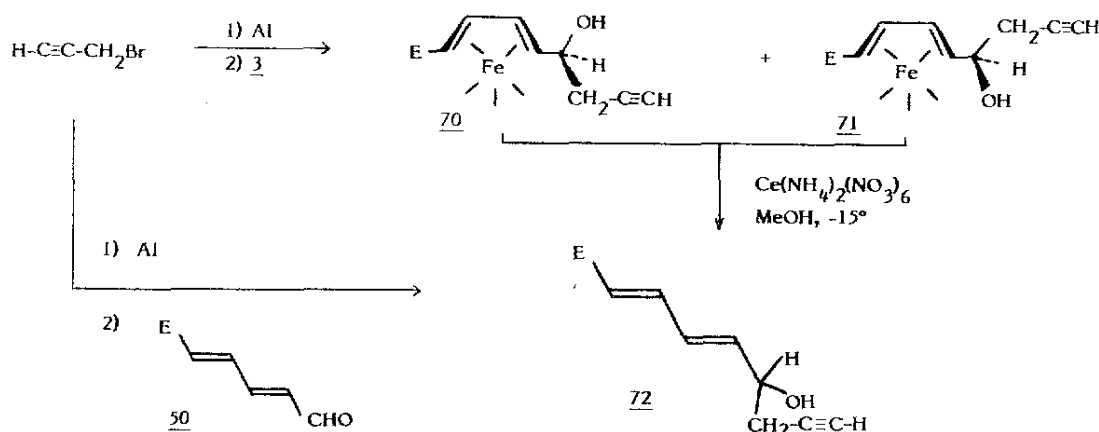
- 37 -

* J_{eg} et J_{eh} sont des signes contraires.

** On observe un couplage $J_{e-CH_2i} = 2,5$.

¶ non lisible.

$J_{H_C H_d} = 15,0 \text{ Hz}$) est obtenu. Ce même composé est préparé directement



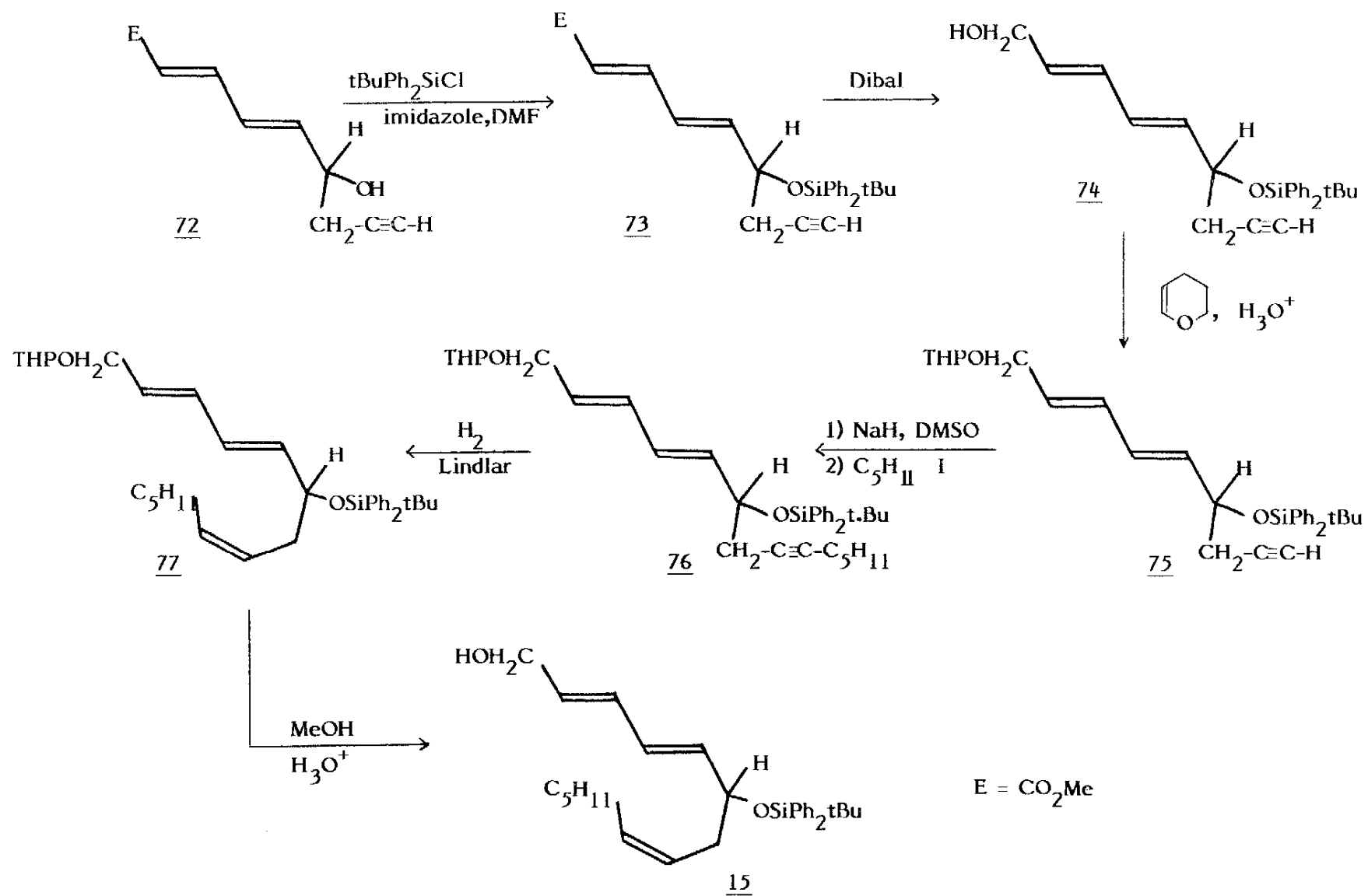
(Rdt quantitatif) à partir du diène **50** et de l'aluminique propargylique.

La préparation du précurseur du LTB **15** à partir du diène **72** utilise un certain nombre de réactions classiques (schéma V).

On effectue d'abord la protection sous forme d'éther silylé **73** puis la réduction de l'ester en alcool **74**. Après protection sous forme d'éther tétrahydropyrannique puis alcoylation avec l'iodo-1 pentane, l'acétylénique **76** est réduit (H_2 , catalyseur de Lindlar) en triène **77**. Celui-ci après déprotection de l'alcool primaire conduit au dérivé recherché **15**. Les caractéristiques RMN de ce produit sont en bon accord avec celles données par Rokach et coll. *. Les caractéristiques spectroscopiques (cf partie expérimentale) des composés intermédiaires sont également conformes aux structures proposées.

* Nous remercions le Dr. Rokach pour une copie du spectre de RMN 1H de **15**.

Schéma V



Cette synthèse, bien qu'encore longue (Rdt ~~10~~ 10 % par rapport à 72) devrait donc permettre l'obtention de chacun des énantiomères de 15 à partir des complexes (+) 3 ou (-) 3 et également la préparation de dérivés modifiés, par exemple au niveau de la chaîne hydrocarbonée terminale.

En conclusion, cette approche selon la voie A nous a permis de préparer un leucotriène modèle simple ainsi qu'un intermédiaire important dans la synthèse du LTB₄. Les réactions étudiées nous ont surtout servi de modèles afin de mieux définir les possibilités et limites de l'addition de nucléophiles, fonctionnalisés ou non, sur les fonctions aldéhydes en α du complexe butadiène-fer tricarbonyle. Certaines de ces réactions seront utilisées dans la seconde partie pour la synthèse des leucotriènes recherchés.

La plupart des nucléophiles classiques (magnésiens, lithiens...) sont compatibles avec le motif butadiène-fer tricarbonyle. La réactivité dépend de la nature des substituants portés par le nucléophile ; elle est aussi conditionnée, comme nous le verrons au chapitre suivant, par la présence (ou non) du groupement ester à l'extrémité du complexe.

Les principaux résultats obtenus concernant la diastéréosélectivité ont été résumés dans le tableau VIII. Une étude systématique avec d'autres exemples serait certainement nécessaire pour en tirer des conclusions définitives ; il est néanmoins intéressant de constater que la sélectivité semble légèrement supérieure dans le cas des organolithiens par rapport aux organomagnésiens et que celle-ci est inversée lorsqu'on utilise les organométalliques dérivés du titane ou de l'aluminium.

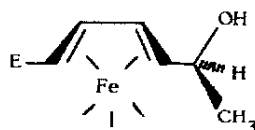
Tableau VIII - Diastéréosélectivité de la réaction d'organométalliques avec le complexe 3.

RM	t°	ψ exo/ψ endo	Rdt (%)	Remarques
CH ₃ MgI	-15	60/40	80	ψ - exo majoritaires
CH ₃ Li	-80	80/20	85	
PhLi	-80	66/34	94	
EtCO ₂ CH ₂ Li	-80	86/16	78	
PhSCH ₂ Li	-80	72/28	88	
(EtO) ₂ CH(CH ₂) ₃ MgBr	0	1 seul isolé	17	
LiCO ₂ CH ₂ CH ₂ C≡C-Li	0	60/40	42	
BrMgOCH ₂ CH ₂ C≡C-MgBr	0	70/30	87	ψ - endo majoritaires
CH ₃ Ti(OiPr) ₃	0	25/75	94	
"H-C≡C-CH ₂ -Al _{2/3} Br"	-80	25/75	94	
"CH ₂ =C=C-Al _{2/3} Br" (CH ₂) ₄ CH ₃	-80 à -50	43/57	80	

Partie Expérimentale

I - SYNTHÈSE DU LEUCOTRIÈNE 14.

1) ALCOOLS 16 ET 17



a) Réaction avec CH_3MgI

A 2 g (7,1 mmoles) d'aldéhyde 3 ⁽²⁶⁾ en solution dans 80 cm³ de THF anhydre, on ajoute sous azote et sous agitation magnétique 1,2 eq. d'iodure de méthylmagnésium en solution dans l'éther (4,3 cm³ d'une solution 2M; 8,6 mmoles). L'addition est effectuée goutte à goutte de telle sorte que la température reste inférieure à -15°C. Cinq minutes après la fin de l'addition, une solution diluée de chlorure d'ammonium est ajoutée. La phase organique est décantée et le THF est distillé à l'évaporateur rotatif. La phase aqueuse est extraite une fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées une fois à l'eau puis séchées (Na_2SO_4). Après distillation des solvants, le produit brut est chromatographié sur des plaques de silice en utilisant comme éluant un mélange 1/1 d'éther et d'éther de pétrole.* On sépare ainsi très aisément les alcools 16 et 17 (Rdt. global = 80%).

16 Rf = 0,15 [1g d'huile orange qui cristallise lentement au réfrigérateur; F = 63° (éther); Rdt = 47%.]

I.R. (Nujol, v) : 3250 (large, OH); 2060, 1978 (C = O);

1713, 1701 (C = O)

Analyse $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{Fe}$	Calc.	C%	44,63	H%	4,08
	Tr.		44,7		4,1

* On peut également effectuer une flash-chromatographie ⁽²⁷⁾ sur silice en utilisant comme éluant un mélange 40/60 d'éther, éther de pétrole.

17 Rf = 0,37 [0,7 g; cristaux jaunes; F = 112° (éther);
Rdt = 33%.]

I.R. (NaJol, v) : 3460 (OH); 2066,2045,1990,1975,1965
(C ≡ O); 1685 (C=O).

Analyse C ₁₁ H ₂₂ O ₆ Fe	Calc.	C% 44,63	H% 4,08
	Tr.	44,8	3,9

b) Réaction avec CH₃Li

A 280 mg (1 mMole) d'aldéhyde 3 en solution dans un mélange d'éther (7 cm³) et de THF (7 cm³) anhydres, refroidi vers -115°, on ajoute sous N₂ goutte à goutte et sous agitation magnétique 1,5 cm³ d'une solution de méthyllithium 1,5 M dans l'éther. Après 30 minutes de réaction à cette température, on additionne successivement 0,7 cm³ de méthanol et de l'eau. Après extraction à l'éther, la phase organique est lavée une fois à l'eau puis séchée (Na₂SO₄). Après distillation sous vide des solvants, le produit brut est chromatographié sur plaques de silice dans les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient ainsi 224 mg (Rdt = 74%) de 16 et 50 mg (Rdt = 17%) de 17.

c) Réaction avec CH₃Ti(OiPr)₃

Le chlorure de trisisopropoxyde de Titane (commercial, Aldrich) est dissous dans le pentane. A 1 cm³ d'une solution 1,75 M de ce composé et diluée avec 3 cm³ de CH₂Cl₂ anhydre, on ajoute goutte à goutte sous azote et sous agitation magnétique à 0°, 1 cm³ d'iodure de méthylmagnésium 1,5 M dans l'éther. Après 15 minutes à 0° (solution jaune orangée) on additionne goutte à goutte une solution de 0,28 g (1 mMole) d'aldéhyde 3 dans 1,5 cm³ de CH₂Cl₂ anhydre. On abandonne 30 minutes à 0° puis on ajoute successivement de l'eau et l'acide chlorhydrique dilué jusqu'à disparition du précipité blanc formé. Après décantation puis extraction à l'éther de la phase aqueuse, les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (3 fois) puis séchées (Na₂SO₄). Les solvants sont distillés et les alcools 16 et 17 obtenus séparés par chromatographie comme indiqué précédemment 16 : 70 mg (Rdt = 23%), 17 : 210 mg (Rdt = 71%).

2) ETHERS 18 ET 19

A 1 g (3,38 mmoles) d'alcool 16 en solution dans 10 cm³ de CH₂Cl₂, on ajoute 0,5 g (4,7 mmoles) d'orthoformiate de méthyle et une quantité catalytique (10 mg) d'acide paratoluènesulfonique monohydraté. Après 30 minutes à la température ambiante, la réaction est terminée (contrôle CCM). Le mélange réactionnel est additionné d'éther, lavé deux fois à l'eau puis séché (Na₂SO₄). Après distillation des solvants, l'éther 18 est recristallisé dans le n-hexane.

18 [0,9 g, cristaux oranges; F = 47-48° (n-hexane); Rdt = 85%]. Rf = 0,76 (éluant un mélange 1/1 d'éther plus éther de pétrole).

I.R. (Nujol, v) : 2050, 1982 (C ≡ O); 1715, 1695 (C = O)

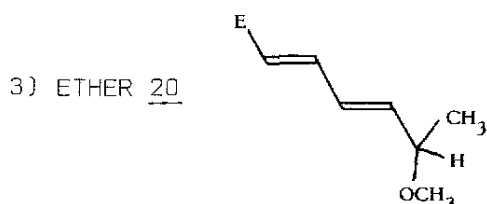
Analyse C₁₂H₁₄O₆Fe Calc. C% 46,48 H% 4,55

Tr. 46,7 4,6

L'éther 19 est obtenu à partir de l'alcool 17, en utilisant le même mode opératoire que ci-dessus.

19 [0,8 g, cristaux jaunes, F = 67-68° (n-hexane); Rdt = 75%]. Rf = 0,83 (même éluent que 18).

I.R. (Nujol, v): 2050, 1992 (C ≡ O); 1705 (C = O).



a) Décomplexation par l'oxyde de triméthylamine.

A 1 g (3,2 mmoles) d'éther 18 (ou 19) en solution dans 50 cm³ de dichlorométhane on additionne 5 g (14 éq.) de Me₃NO, 2H₂O. Après 4 heures de reflux, le mélange est filtré sur un peu de silice que l'on lave avec de l'éther.

Après élimination sous vide des solvants, l'éther 20 est purifié par distillation.

20 : Eb_{0,3} = 70° ; 0,45 g ; huile incolore; Rdt = 82%

I.R. (film, v) : 1717 (C = O); 1643, 1612 (C = C).

Analyse C₉H₁₄O₃ Calc. C% 63,51 H% 8,29

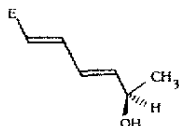
Tr. 63,6 8,4

b) Décomplexation par Ce(NH₄)₂(NO₃)₆.

A une solution refroidie à -15° de 310 mg (1 mmole) d'éther 18 ou 19 dans 10 cm³ de méthanol, on additionne en plusieurs fractions

et sous bonne agitation magnétique 2,2 g (4mMoles) de $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$. Après 10 minutes de réaction, le mélange est additionné d'eau (20cm³) puis extrait 3 fois avec de l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées deux fois à l'eau puis séchées (Na_2SO_4). Après distillation sous vide des solvants, le diène 20 est purifié par distillation comme indiqué ci-dessus (Rdt > 90%).

4) ALCOOL 21



A une solution refroidie à - 15° de 200 mg (0,675 mMole) d'alcool 16 (ou 17) dans 15 cm³ de méthanol anhydre, on ajoute sous agitation magnétique en plusieurs portions 1,5 g (14 eq.) de nitrate cérique ammoniacal. Après 20 mn. de réaction, le mélange est dilué avec de l'éther puis lavé une fois à l'eau. Après distillation sous vide des solvants, l'alcool 21 est purifié par flash chromatographie sur SiO_2 (éluant éther-éther de pétrole 1/1).

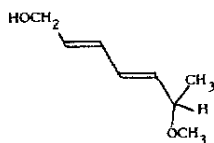
21; 95 mg; huile incolore; Rdt = 90%.

I.R. (film. , ν) : 3420 (large, OH); 1708 (large, C = O);

1644, 1615 (C = C)

RMN ¹³C (CDCl₃,) : 167,8 (s. large, ²J = 3 et 9); 146,8 (d.; ¹J = 155 ; C = C); 144,7 (d.d., ¹J = 158 ; ²J = 8 ; C = C); 126,6 (d.; ¹J = 158 ; C = C); 120,9 (d.; ¹J = 162 ; C = C); 67,7 (d.d.; ¹J = 142 ; ²J = 4 ; CHCH_3); 51,7 (q.; ¹J = 146,5 ; OCH_3); 23,0 (q.; ¹J = 127 ; CHCH_3).

5) ALCOOL 22



A 0,5 g (2,9 mMoles) d'ester 20 en solution dans 15 cm³ d'éther anhydre à 0°, on ajoute goutte à goutte, sous azote et sous agitation magnétique, 7 cm³ d'une solution molaire d'hydrure de diisobutylaluminium dans l'hexane. Après 45 mn. de réaction, 30 cm³ d'une solution diluée (0,1N) d'acide sulfurique sont additionnés. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées trois fois à l'eau puis séchées (Na_2SO_4). Après distillation des solvants, l'alcool 22 est purifié par distillation au four tubulaire (température du four : 85°/0,01 Torr).

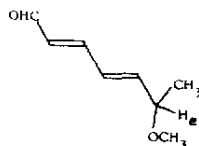
22 : 0,3 g; huile incolore, Rdt = 71%.

I.R. (film., ν): 3390 (large, OH); 1656, 1618 (C = C).

Spectrométrie de masse : masse moléculaire calculée pour

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$: 142,099; trouvée : 142,100

6) ALDEHYDE 23

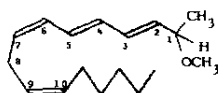


A 1 g (7mMoles) d'alcool 22 en solution dans 10 cm³ de CH₂Cl₂ on ajoute 4 g (10,5 mMoles) de dichromate de pyridinium. Après 15 heures sous agitation magnétique à température ambiante, le mélange réactionnel est additionné d'éther, filtré, puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée (Na₂SO₄) et les solvants éliminés sous vide, l'aldéhyde 23 ainsi obtenu est purifié par distillation au four tubulaire (température du four 65-70°/0,3 Torr). Ce composé est utilisé directement pour la synthèse ultérieure; il est caractérisé uniquement par ses propriétés spectroscopiques.

23 : 0,6 g, huile légèrement verdâtre, Rdt = 61%.

I.R. (film., ν) : 1680 (C = O); 1638, 1598 (C = C).

7) LEUCOTRIENE 14



A 1 g (1,94 mMoles) de sel de phosphonium 25 en solution dans 27 cm³ de THF anhydre à -80°, on ajoute goutte à goutte sous N₂ et sous agitation magnétique 1,2 cm³ de n-butyllitium 1,6 M en solution dans l'hexane (1,9 mMoles). Après 15 minutes à -80°, on additionne successivement 4 cm³ de HMPT anhydre (12 eq.) puis goutte à goutte une solution de 0,3 g d'aldéhyde 23 (2,1 mMoles, 1,1 éq.) dans 2 cm³ de THF anhydre. La température est maintenue à -80° pendant 10 minutes à l'issue de l'addition, puis on laisse le milieu réactionnel revenir à 0°. Après 1 heure à 0°, 40 cm³ d'eau sont additionnés, on extrait alors à l'éther (3 fois); les phases organiques réunies sont lavées à l'eau puis séchées (CaCl₂). Après distillation des solvants, le leucotriène 14 est purifié par chromatographie sur plaques de silice en utilisant comme éluant un mélange 10/90 d'éther-éther de pétrole. Ce composé, fragile, doit être conservé sous azote à l'abri de la lumière.

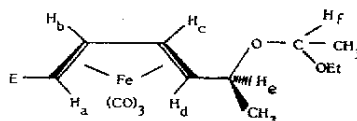
14 : 0,29 g, huile incolore Rdt = 60%; Rf = 0,7

R.M.N. ¹H (CDCl₃, δ); 6,75 à 5,15 (massif complexe; 8 protons oléfiniques; 3,80 (p.; CH₃-CH-OCH₃; J = 6,2); 3,30 (s, OCH₃); 2,97 (t.* ; C = C - CH₂ - C = C; J = 6,4); 2,30 à 1,85 (m; C = C CH₂); 1,68 à 1,15 (m, 6H; CH₂); 1,28 (d. CH₃ - CH; J = 6,4); 0,93 (t.* ; CH₃ - CH₂; J = 5,5)

R.M.N. ^{13}C (CDCl_3), δ ppm ($^1\text{J}_{\text{C-H}}$, Hz) : 135,4 (156); 132,2 et 131,9 (155); 131,1 et 131,0 (154); 128,6 (151); 128,3 (163); 127,2 (155); 77,8 (138); 56,0 (141 et $^3\text{J}_{\text{CH}} = 4$); 31,6; 29,3; 27,3; 26,3; 22,6 (127); 21,3; 14,0.

Spectrométrie de masse : masse moléculaire calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}$: 248, 214; trouvée : 248, 215.

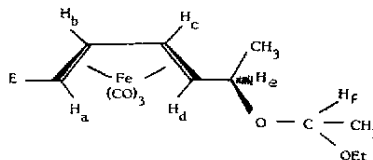
8) ETHERS 29a ET 29b



A 0,5 g (1,7 mmoles) d'alcool 16 en solution dans 1,5 cm³ d'éthylvinyl-éther on additionne une quantité catalytique (~ 10 mg) d'acide paratoluènesulfonique monohydraté. Après 1 heure de réaction à température ambiante, le mélange est additionné de quelques gouttes de triéthylamine, repris avec un peu d'éther et lavé deux fois à l'eau. La phase organique est séchée (Na_2SO_4) et les solvants distillés sous vide. On obtient 0,62 g d'huile orange qui est un mélange ($\sim 1/1$ contrôle R.M.N.) des éthers 29a et 29b. Il n'a pas été possible de séparer les isomères par chromatographie ($R_f = 0,68$ avec comme éluant un mélange 1/1 éther-éther de pétrole). Les caractéristiques spectrales ci-dessous se rapportent à ce mélange:

I.R. (film., ν) : 2052,1985 ($\text{C} \equiv \text{O}$); 1712 ($\text{C} = \text{O}$)

R.M.N. (CDCl_3 , δ) : 5,78 (dd; H_b ; $J_{ab} = 8$; $J_{bc} = 5$); 5,43 et 5,38 (dd; H_c ; $J_{cd} = 8,5$); 4,84 et 4,71 (q.; H_f ; $J_{\text{HF-CH}_3} = 2,7$); 3,60 (s; CO_2CH_3); 3,75 à 3,30 (m, H_e et OCH_2CH_3); 1,45 à 0,95 (massif complexe 11H : CH_3 , H_a et H_d).



9) ETHERS 30a et 30b

A 0,25 g (0,85 mmole) d'alcool 17 en solution dans 1,5 cm³ de CH_2Cl_2 on additionne 1 cm³ d'éthylvinyléther et environ 10 mg d'acide paratoluènesulfonique monohydraté. Après 2 heures à la température ambiante, la réaction est terminée (contrôle CCM) et quelques gouttes de triéthylamine sont ajoutées. On distille alors sous vide CH_2Cl_2 et l'éther de vinyle en

excès, les éthers 30a et 30b sont directement séparés par chromatographie sur plaques de silice : 3 éluions en utilisant comme éluant un mélange 8/92 d'éther-éther de pétrole; la R.M.N. montre qu'ils contiennent encore quelques impuretés (polymères de l'éther de vinyle). 30a et 30b cristallisent très lentement au réfrigérateur après cette séparation.

30a : 220 mg; F = 40-45°; Rf = 0,65 avec comme éluant un mélange 1/1 éther-éther de pétrole.

I.R. (Nujol, v) : 2052, 1990 (C ≡ O); 1715 (C = O).

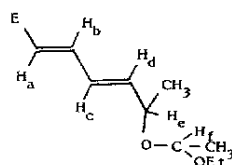
R.M.N. (CDCl₃, δ) : 5,76 (d.d.d.; H_b; J_{ab} = 8,1 ; J_{bc} = 5,1; J_{bd} = 0,9); 5,28 (d.d.d.; H_c; J_{cd} = 9,0; J_{ac} = 0,8); 4,71 (q.; H_f; J_{Hf-CH₃} = 2,6); 3,68 (d.q.; H_e; J_{de} = J_{He-CH₃} = 6,0) ; 3,59 (s, CO₂CH₃); 3,46 (q.; OCH₂CH₃; J = 7,0) ; 1,67 (d.d.d.; H_d) ; 1,15 à 0,95 (m; CH₃, 9H dont OCH₂CH₃ triplet à 1,07; J = 7,0); 0,85 (d.d.; H_a).

30b : 175 mg; F = 36-38°; Rf = 0,72 (même éluant que ci-dessus)

I.R. (film, v) : 2045, 1985 (C ≡ O); 1714 (C = O)

R.M.N. (CDCl₃, δ) : 5,75 (d.d.d.; H_b; J_{ab} = 7,9; J_{bc} = 5,0; J_{bd} = 0,9); 5,49 (d.d.d.; H_c; J_{cd} = 8,9; J_{ac} = 0,8); 4,71 (q.; J_{Hf-CH₃} = 2,6); 4,04 (d.q.; H_e; J_{de} = 4,0; J_{He-CH₃} = 6,2); 3,57 (s, CO₂CH₃); 3,80 à 3,15 (m, OCH₂CH₃); 1,68 (d.d.d.; H_d); 1,40 à 0,93 (m, CH₃, 9H); 0,81 (d.d.; H_a).

10) DIENES 31a et 31b



A 221 mg (0,6 mMole) du complexe 30a dissous dans 15 cm³ de CH₂Cl₂ on ajoute 1,0 g (15 éq.) de Me₃NO, 2H₂O. Le mélange réactionnel est maintenu à reflux du solvant pendant 2 heures puis abandonné une nuit à température ambiante. Après filtration du mélange réactionnel sur un peu de silice et lavage à l'éther de la silice, les solvants sont distillés sous vide. Le diène 31a ainsi obtenu (140 mg, Rdt # 100%) est caractérisé uniquement par ses propriétés spectroscopiques.

I.R. (film, v) : 1720 (C = O); 1645, 1614 (C = C).

R.M.N. (CDCl₃, δ) : 7,26 (d.d.; H_b; J_{ab} = 15,4 ; J_{bc} = 10,0) ; 6,31 (d.d.; H_c; J_{cd} = 15,1); 5,96 (d.d.; H_d; J_{de} = 6,2), 5,86 (d.; H_a) ; 4,67 (q.; H_f; J_{Hf-CH₃} = 5,4) ; 4,30 (d.q.; H_e; J_{He-CH₃} = 6,3) ; 3,73

(s, CO_2CH_3); 3,80 à 3,30 (m, OCH_2CH_3); 1,35 à 1,05 (m.; CH_3 ; 9H dont OCH_2CH_3 , t à 1,18, $J=7,0$ et $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, d. à 1,29; $J = 5,4$).

L'éther 30b (221 mg; 0,6 mMole) est décomplexé de la même manière que son isomère 30a. Le diène 31b est purifié par chromatographie sur plaques de silice (2 éluations avec comme éluant un mélange 20/80 éther-éther de pétrole); $R_f = 0,28$ (0,34 pour 31a)).

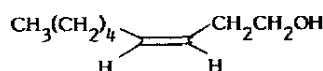
31b : 108 mg, huile incolore, Rdt = 79%

I.R. (film., v) : 1720 (C = O); 1644, 1615 (C = C).

R.MN. (CDCl_3 , δ) : 7,26 (d.d.; H_b ; $J_{ab} = 15,4$; $J_{bc} = 10,0$); 6,50 à 6,10 (massif complexe, H_c ; H_d); 5,85 (d., H_a); 4,74 (q.; H_f ; $J_{\text{HF-CH}_3} = 5,4$); 4,26 (d.q.; H_e ; $J_{de} = 7,2$; $J_{\text{He-CH}_3} = 5,8$); 3,72 (s, CO_2CH_3); 3,75 à 3,20 (m, OCH_2CH_3); 1,40 à 1,03 (m; CH_3 ; 9H).

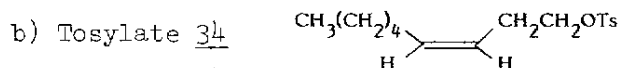
11) SEL DE PHOSPHONIUM 25

a) (Z)-Nonène-3 ol- 1 33



A 5 ou 6 gouttes d'éthylènediamine introduites dans un bicol relié à un appareil d'hydrogénation catalytique, on ajoute successivement sous agitation magnétique et atmosphère d'hydrogène, 20 cm³ d'une solution M/15 d'acétate de nickel tétrahydraté dans l'éthanol à 95° puis 5 cm³ d'une solution M/2 de NaBH_4 dans le même solvant. Il se forme aussitôt un précipité noir abondant de "borure de nickel" (16). Après 10 minutes d'agitation, une solution de 3 g (21,4 mMoles) de nonyne-3 ol-1 dans l'éthanol à 95° (6 cm³) est additionnée. Une légère surpression (~ 3 cm de Hg) est maintenue pendant toute la durée de l'hydrogénation (2 à 4 heures). Lorsque la consommation d'hydrogène est terminée, le mélange réactionnel est filtré sur papier filtre, le filtre est lavé à l'éther. Le filtrat est additionné de 50 cm³ d'eau et extrait trois fois avec 50 cm³ d'éther. Les phases étherées réunies sont lavées 3 fois avec 30 cm³ d'eau. Après séchage (Na_2SO_4) puis distillation sous vide des solvants, l'alcool 33 obtenu (3 g, huile incolore; Rdt = 99%) est utilisé directement pour l'étape suivante. Il peut être distillé : $\text{Eb}_{20} = 106^\circ$ (litt: $\text{Eb}_1 = 92-97^\circ$ (18)).

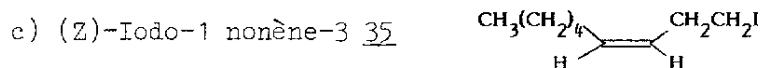
R.M.N. (CDCl_3 , δ) : 5,75 à 5,15 (massif complexe; 2H oléfiniques); 3,63 (t.; CH_2OH ; $J = 6,7$); 2,33 (q.; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $J = 6,7$); 2,5 à 2,0 (s.large; OH); 2,55 à 1,85 (m., 2H; $\text{C}_4\text{H}_9\text{-CH}_2\text{-C=C-}$); 1,60 à 1,10 [m.; 6H; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$]; 0,90 (t. CH_3 ; $J = 6,1$).



A 12 g (84,5 mmoles) de l'alcool 33 précédent dissous dans 120 cm³ d'éther anhydre on ajoute 19,1 g (5,5 équ.) de soude finement broyée. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°, puis une solution de 22 g (115 mmoles) de chlorure de tosylo dans 95 cm³ d'éther anhydre est additionnée goutte à goutte sous agitation magnétique, de telle sorte que la température ne dépasse pas 6°. A la fin de l'addition, le mélange réactionnel est abandonné 4 heures vers 0° et l'on ajoute alors 150 cm³ d'eau. La phase aqueuse est épuisée à l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées à l'eau jusqu'à pH neutre. Après séchage (CaCl₂) puis distillation sous vide des solvants, le tosylate 34 est caractérisé à l'aide de la R.M.N.* et utilisé directement pour la suite de la synthèse.

34 : 21 à 25 g; huile visqueuse; Rdt = 85 à 99%.

R.M.N. (CDCl₃, δ) : 7,81 à 7,71 et 7,38 à 7,28 (chacun 2H; protons aromatiques); 5,70 à 5,00 (massif, 2 protons oléfiniques) ; 4,00 (t. CH₂OTs; J = 6,8); 2,43 (s; 3H; -C₆H₄-CH₃); 2,38 (q. large; CH₂-CH₂OTs; J = 6,3); 2,15 à 1,77 (m.; 2H; CH₂-C = C-); 1,55 à 1,09 [m; 6H; CH₃-(CH₂)₃-]; 0,87 (t.* CH₃; J = 5,5).



A 15 g (50,6 mmoles) du tosylate 34 précédent, en solution dans 75 cm³ d'acétone on dissout 10 g (1,31 équ.) d'iodure de sodium. Après 2 jours sous azote, à l'abri de la lumière à 25°, le mélange est additionné d'eau (100 cm³) et épuisé trois fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées deux fois à l'eau puis séchées (CaCl₂) à l'abri de la lumière. Après distillation sous vide des solvants, un contrôle R. M.N. montre la présence de 10 à 15% du tosylate 34. Le mélange est donc remis à réagir dans les mêmes conditions pendant 24 heures en solution dans 15 cm³ d'acétone avec 1,7 g de NaI. Le dérivé 35 obtenu est caractérisé à l'aide de la R.M.N. et utilisé directement pour la synthèse du sel de phosphonium 25.

* La présence éventuelle de résidus de TsCl doit être évitée car elle ralentit fortement la synthèse du dérivé iodé 35 et provoque la formation d'iode.

35 : 11,9 g; huile jaune pâle; Rdt = 93%.

R.M.N. (CDCl_3 , δ): 5,75 à 5,10 (massif; 2H oléfiniques); 3,13 (d.t.; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-I}$; $J = 7,1$ et $1,2$); 2,62 (q. large; $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{I}$; $J = 6,5$); 2,22 à 1,85 (m.; $\text{-CH}_2\text{-C}=\text{C-}$); 1,50 à 1,10 [m.; 6H; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{-}$]; 0,89 (t.*; CH_3 ; $J = 5,7$).

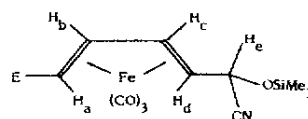


A 14 g (55,5 mMoles) du dérivé iodé précédent dissous dans 70 cm^3 de CH_3CN , on additionne 16 g (1,1 éq.) de triphénylphosphine. Le mélange réactionnel est chauffé, sous azote et à l'abri de la lumière, à reflux du solvant pendant 15 heures. Après distillation sous vide de l'acétonitrile, l'huile visqueuse obtenue est additionnée d'un mélange 1/4 d'acétate d'éthyle et d'éther anhydres. Le mélange est maintenu à reflux des solvants pendant 15 minutes puis après refroidissement, placé au réfrigérateur à -15° , où le sel de phosphonium 25 cristallise. Après filtration puis lavage des cristaux avec de l'éther anhydre, le sel 25 est séché sous vide et conservé sous azote à l'abri de la lumière.

25 : 27 g, cristaux blancs; $F = 102^\circ$ (litt. $F = 86,5^\circ$ (18))
Rdt = 95%.

R.M.N. (CDCl_3 , δ) : 8,25 à 7,25 (m.; 15H aromatiques); 5,78 à 5,20 (m.; 2H oléfiniques); 3,68 (d.t.; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-P}^+\text{Ph}_3$); $J_{\text{CH-CH}} = 7,9$ et $J_{\text{P-CH}} = 11,8$; 2,67 à 2,18 (m.; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-P}^+\text{Ph}_3$); 1,95 à 1,60 (m.; $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C-}$); 1,43 à 1,00 (m.; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$); 0,84 (t; CH_3 ; $J = 5,5$).

12) CYANOHYDRINES SILYLEES 36a et 36b



Dans un ballon bicol sont placés 0,25 g (1,7 mMoles) de NaI et 0,5 g (10 mMoles) de NaCN. Après séchage sous vide (1mm Hg) à la flamme, on additionne sous azote à température ambiante 5 cm^3 de CH_3CN puis après 5 minutes d'agitation 1,3 cm^3 (10 mMoles) de chlorotriméthylsilane fraîchement distillé et enfin 0,5 cm^3 de pyridine anhydre. Après 90 minutes d'agitation à température ambiante, on ajoute 1,4 g (5mMoles) de l'aldéhyde 3, on maintient le mélange réactionnel une nuit à la température ambiante et sous agitation magnétique, puis on verse sur de la glace. Après avoir épuisé deux fois à l'éther puis au CH_2Cl_2 , les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée froide de bisulfite de sodium puis séchées (Na_2CO_3). Après distillation sous vide des solvants, le produit de la

réaction est repris avec un mélange 1/1 d'éther et d'éther de pétrole : 36a cristallise d'une manière pratiquement quantitative au réfrigérateur. L'huile obtenue après évaporation des eaux mères contient essentiellement la cyanohydrine 36b qui cristallise lentement au réfrigérateur.

36a : 1,14 g; cristaux jaunes; F = 129° (mélange 1/1 éther-éther de pétrole); Rdt = 60%. Son Rf est 0,63 (SiO₂) avec comme éluant un mélange 1/1 éther-éther de pétrole.

I.R. (Nujol, v): 2235 (C ≡ N); 2060, 2054, 1985 (C = O); 1705 (C = O).

R.M.N. (C₆D₆, δ) : 5,36 (d.d.d.; H_b; J_{ab} = 8,2 ; J_{bc} = 5,0 ; J_{bd} = 1,0); 4,77 (d.d.d.; H_c; J_{cd} = 8,2; J_{ac} = 0,8); 3,93 (d.; H_e; J_{de} = 6,2); 3,28 (s, CO₂CH₃); 0,80 (d.d., H_a); 0,78 (d.d.d., H_d); 0,02 (s.; 9H; SiMe₃).

Analyse C ₁₄ H ₁₇ NO ₆ SiFe	Calc.	C%	44,34	H%	4,52	N%	3,69
	Tr.		44,4		4,5		3,8

36b : 0,52 g ; cristaux orangés; F = 71-73° (n-hexane); Rdt = 27%. Dans les mêmes conditions que ci-dessus Rf = 0,52.

I.R. (Nujol ,v) : 2064, 2005, 1990 (C ≡ O); 1701 (C = O).

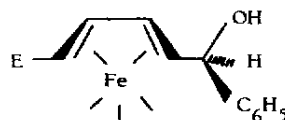
R.M.N. (C₆D₆, δ) : 5,41 (d.d.d.; H_b; J_{ab} = 8,1; J_{bc} = 5,0; J_{bd} = 1,0); 4,66 (d.d.d.; H_c; J_{cd} = 8,1; J_{ac} = 1,0); 3,93 (d.; H_e; J_{de} = 5,3); 3,32 (s, CO₂CH₃); 0,78 (d.d.; H_a); 0,73 (d.d.d.; H_d); 0,05 (s, 9H, SiMe₃).

Analyse C ₁₄ H ₁₇ NO ₆ SiFe	Calc.	C%	44,34	H%	4,52	N%	3,69
	Tr.		44,2		4,4		4,0

II - REACTIONS D'AUTRES NUCLEOPHILES.

1) REACTION DU PHENYLLITHIUM.

a) Alcools 37 et 38



A 2 g (7,1 mmoles) d'aldéhyde 3 dissous dans 100 cm³ de THF anhydre à -80° on ajoute, goutte à goutte sous agitation magnétique, 4,1 cm³ d'une solution de phényllithium (2,2 M dans un mélange cyclohexane/éther : 70/30). A la fin de l'addition le mélange réactionnel est abandonné 15 minutes à -80°, puis additionné d'une solution diluée de chlorure d'ammonium. Après décantation, la phase aqueuse est épuisée à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau puis séchées (Na₂SO₄). Après distillation sous vide des solvants, le produit brut est chromatographié sur des plaques

de silice (2 éluions avec un mélange éther plus éther de pétrole 1/2).
Le rendement global est de 94%.

37 : Rf = 0,32 [1,60 g, cristallise lentement au réfrigérateur
à -20°; cristaux jaunes; F = 99-100° (CCl₄); Rdt = 63%].

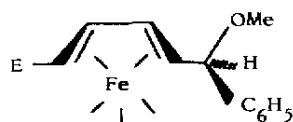
I.R. (CCl₄, v) : 3440 (OH); 2060, 1990 (C ≡ O); 1714 et
1694 (C = O).

Analyse C ₁₆ H ₁₄ O ₆ Fe	Calc.	C% 53,66	H% 3,94
	Tr.	53,7	4,0

38 : Rf = 0,60 [0,80 g, meringue jaune, Rdt = 31%]

I.R. (solution dans CCl₄, v) : 3600 (fine, OH), 3480 (large
OH); 2060, 1990 (C ≡ O); 1710 et 1692 (C = O);

b) Ethers 39 et 40



A 1 g (2,8 mMoles) d'alcool 37 dissous dans 5 cm³ de CH₂Cl₂ on ajoute
0,5 g (4,7 mMoles) d'orthoformiate de méthyle et 10 mg d'acide para-
toluènesulfonique monohydraté. Après 45 mn. à température ambiante
la réaction est terminée (contrôle CCM) et on additionne de l'eau (10 cm³).
On décante, la phase aqueuse est épuisée à l'éther. Les phases orga-
niques réunies sont séchées (Na₂SO₄) et les solvants distillés. L'éther 39
cristallise lentement au réfrigérateur à -20°.

39 [0,95 g, cristaux orangés, F = 47-51° (n-hexane), Rdt = 91%]

Rf = 0,68 avec comme éluant un mélange 1/1 d'éther plus éther
de pétrole.

Rf = 0,36 avec comme éluant un mélange 2/1 CH₂Cl₂ plus éther
de pétrole.

I.R. (film., v) : 2050, 1980 (C ≡ O); 1708 (C = O);

Analyse C ₁₇ H ₁₆ O ₆ Fe	Calc.	C% 54,87	H% 4,33
	Tr.	55,0	4,5

A 1g (2,8mMoles) d'alcool 38 en solution dans 2 g (18,8 mMoles) d'ortho-
formiate de méthyle on ajoute 10 mg d'acide paratoluènesulfonique mo-
nohydraté. Après 24 heures de réaction à température ambiante et à l'abri
de la lumière, la réaction est terminée (contrôle CCM) et de l'eau (10 cm³)
est additionnée. On épuise à l'éther; la phase organique est séchée (CaCl₂)
et les solvants distillés sous vide. Le mélange des deux éthers 39 et 40
ainsi obtenu est chromatographié sur plaque de silice (1 élution avec
le mélange 2/1 CH₂Cl₂-éther de pétrole). On obtient 0,42 g (Rdt = 41%) de 40
qui cristallise au réfrigérateur et 0,49 g (Rdt = 47%) de 39 soit un ren-
dement global de 88%.

40 : F = 82-83° (n-hexane)

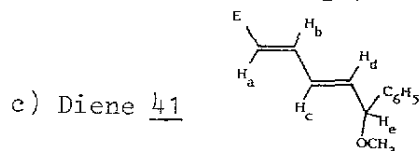
Rf = 0,75 avec comme éluant un mélange 1/1 éther-éther de pétrole

Rf = 0,46 avec comme éluant un mélange 2/1 CH₂Cl₂-éther de pétrole

I.R. (Nujol, ν) : 2045, 1990, 1982, 1974 (C ≡ O); 1708 (C = O).

Analyse C₁₇H₁₆O₆Fe Calc. C% 54,87 H% 4,33

Tr. 55,1 4,4



A 2 g (5,4 mmoles) de 39 (ou 40) en solution dans 50 cm³ de CH₂Cl₂, on ajoute 8,5 g (14 éq.) de Me₃NO, 2H₂O et 8,5 g de tamis moléculaire 4 A. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux du solvant pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange est filtré sur silice, la silice étant ensuite lavée avec de l'éther. Les solvants sont alors distillés sous vide; 41 ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur plaques de SiO₂, en utilisant comme éluant un mélange 1/2 éther-éther de pétrole (Rf = 0,65). 41 est une huile jaune qui distille à 150-155° sous 1,2.10⁻³ mm Hg au four tubulaire et cristallise lentement au réfrigérateur.

41 : 0,9 g; F = 13°; Rdt = 70%

I.R. (film, ν) : 1715 (C = O); 1642, 1613 (C = C).

R.M.N. (CDCl₃, δ) : 7,40 à 7,25 (massif, protons aromatiques);

7,27 (d.d.; H_b; J_{ab} = 15,5; J_{bc} = 9,4); 6,42 (d.d.; H_c; J_{cd} = 15,0);

6,12 (d.d.; H_d; J_{de} = 4,9); 5,90 (d.; H_a); 4,74 (d.; H_e); 3,73 (s., CO₂CH₃);

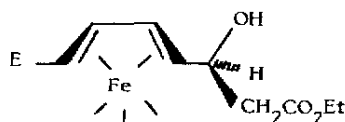
3,32 (s., OCH₃).

Spectrométrie de masse : masse moléculaire calculée pour

C₁₄H₁₆O₃ : 232,110 ; Trouvée 232,110.

2) REACTIONS DE LITHIOACETATES.

a) Alcools 42 et 43



A une solution de 2,6 cm³ (18,5 mmoles) de diisopropylamine fraîchement distillée, dans 60 cm³ de THF anhydre à -80° on additionne goutte à goutte sous azote et sous agitation magnétique 10 cm³ d'une solution de n-butyl-lithium 1,6M dans l'hexane. 10 minutes après la fin de cette addition est ajoutée, toujours à -80°, goutte à goutte une solution de 1,6 g (18,1 mmoles) d'acétate d'éthyle dans 5 cm³ de THF. Après 10 minutes supplémentaires à -80°, on ajoute une solution de 2,8 g (10 mmoles) d'aldéhyde 3 dans 6 cm³ de THF. Après 15 minutes à -80° le mélange réactionnel est additionné

d'une solution diluée de NH_4Cl . Le mélange est épuisé trois fois à l'éther, les phases organiques réunies sont lavées deux fois à l'eau puis séchées (Na_2SO_4). Après distillation sous vide des solvants, les deux alcools sont séparés par chromatographie sur plaques de silice en utilisant comme éluant le mélange 1/1 éther-éther de pétrole. Le rendement global est de 78%.

42 : Rf = 0,17 [2,5 g, cristaux jaunes, F = 52-55° (éther + hexane); Rdt = 68%]

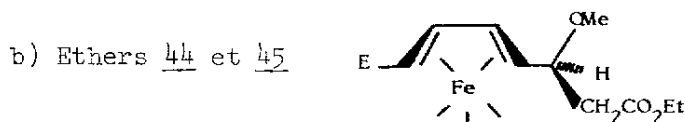
I.R. (Nujol, v) : 3510 (fine, OH); 3420 (large, OH); 2049, 1999, 1982, 1965, (C \equiv O); 1724, 1701 (C = O).

Analyse $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{Fe}$	Calc.	C% 45,68	H% 4,38
	Tr.	45,7	4,3

43 est caractérisé uniquement à l'aide de ses propriétés spectroscopiques.

43 : Rf = 0,30 [0,4 g, huile orange, Rdt = 10%]

I.R. (Nujol, v) : 3470 (large OH); 2055, 1988, 1976 (C \equiv O); 1710 (C = O)



A 1 g (2,7 mMoles) d'alcool 42 dissous dans 1 cm³ de CH_2Cl_2 , on ajoute 0,45 g (4,2 mMoles) d'orthoformiate de méthyle et 20 mg d'acide paratoluènesulfonique monohydraté. On abandonne 90 mn. à température ambiante à l'abri de la lumière; la réaction est alors terminée (contrôle CCM). Après addition de quelques gouttes de triéthylamine, puis distillation à l'évaporateur rotatif des solvants et de l'orthoformiate de méthyle en excès, l'éther 44 est purifié par chromatographie sur plaques de silice en utilisant comme éluant un mélange 1/1 éther-éther de pétrole (Rf = 0,51).

44 { 0,9 g; cristaux jaune pâle; F = 44-45° (n-hexane, éther 90/10); Rdt = 87% } .

I.R. (Nujol, v) : 2054, 1986 (C \equiv O); 1734, 1704 (C = O)

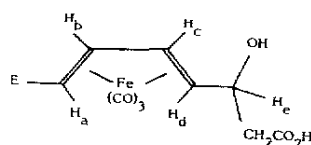
Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_8\text{Fe}$	Calc.	C% 47,15	H% 4,75
	Tr.	47,4	4,7

A 0,5 g (1,35 mMoles) d'alcool 43 en solution dans 1 g (9,4 mMoles) d'orthoformiate de méthyle on additionne 10 mg d'acide paratoluènesulfonique monohydraté. Le mélange réactionnel est maintenu sous azote à température ambiante et à l'abri de la lumière. Après deux heures de réaction quelques gouttes de triéthylamine et de l'eau sont additionnées.

Le mélange est épuisé deux fois à l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées deux fois à l'eau puis séchées (Na_2SO_4). Les solvants sont distillés et le résidu chromatographié sur plaques de silice (une élution avec un mélange 1/1 éther-éther de pétrole). On récupère ainsi 170 mg (Rdt = 35%) de l'alcool 43 ($R_f = 0,30$) et 70 mg (Rdt = 13%) de l'éther 44 également obtenu à partir de 42 ($R_f = 0,51$) puis 200 mg (Rdt = 38%) de l'éther 45 ($R_f = 0,60$; huile orangée).

45 : I.R. (film, ν): 2045, 1980 ($\text{C} \equiv \text{O}$); 1708 ($\text{C} = \text{O}$)

c) Hydroxyacides 46

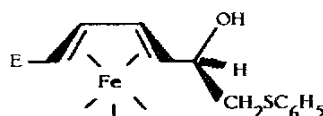


A une solution de $0,26 \text{ cm}^3$ de diisopropylamine (1,85 mMoles) fraîchement distillée dans 6 cm^3 de THF anhydre à -80° , on ajoute goutte à goutte sous azote et sous agitation magnétique 1 cm^3 de n-butyllithium 1,6 M en solution dans l'hexane. Après 10 minutes à -80° , une solution de 0,24 g (1,8 mMoles) d'acétate de triméthylsilanol (28) dans 1 cm^3 de THF anhydre, est additionnée. 15 minutes après la fin de cette addition, on ajoute goutte à goutte une solution de 0,28 g (1 mMole) d'aldéhyde 3 dans 1 cm^3 de THF anhydre. Le mélange réactionnel est maintenu 30 minutes à -80° . On ajoute alors du méthanol ($\sim 0,5 \text{ cm}^3$) puis de l'eau (20 cm^3). Le mélange réactionnel est alors épuisé à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique à 5 % (5 cm^3) puis épuisée deux fois à l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées à l'eau (3 fois) puis séchées (Na_2SO_4). Après distillation des solvants, on obtient les β -hydroxyacides 46 (0,4 g) sous forme d'un mélange de diastéréoisomères qui n'ont pu être ni séparés ni purifiés par chromatographie. Ces composés fragiles, ont été caractérisés uniquement à l'aide de la R.M.N.

46 : R.M.N. (CDCl_3 , δ): 8 à 6,5 (s.large; CO_2H et OH); 5,70 et 5,41 (massifs complexes; H_b et H_c); 4,07 à 3,60 (m; H_e); 3,52 (s.; 3H ; CO_2Me); 2,66 à 2,32 (m.; $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$); 1,20 (m.; H_d); 0,95 (d.large; H_a ; $J_{ab} \sim 8$).

3) REACTIONS DE CARBANIONS EN α D'UN ATOME DE SOUFRE

a) β -Hydroxysulfures 47 et 48



A un mélange de DABCO (113 mg, 1mMole) et de thioanisole (130 mg, 1,05 mMoles) en solution dans 5 cm³ de THF anhydre à 0°, on ajoute goutte à goutte sous azote et sous agitation magnétique 0,65 cm³ d'une solution de n-butyllithium (1,6 M) dans l'hexane. Le mélange réactionnel est abandonné à 0° pendant 45 minutes; la solution jaune pâle, turbide, est alors refroidie à -80° et une solution de 224 mg (0,8 mMole) d'aldéhyde 3 dans 5 cm³ de THF anhydre est additionnée goutte à goutte. Après 20 minutes de réaction à -80° on ajoute une solution diluée (\sim 1N) de NH₄Cl. Le milieu réactionnel est épuisé trois fois à l'éther. Les phases éthérées réunies sont lavées à l'eau (trois fois) puis séchées (Na₂SO₄). Après distillation des solvants les deux diastéréoisomères 47 et 48 sont séparés par chromatographie sur plaques de silice (2 élu-tions avec un mélange éther-éther de pétrole 1/2). Le rendement global est 88%.

47 : 205 mg; huile orange; Rdt = 63%

Rf = 0,31 avec comme éluant un mélange 1/1 éther-éther de pétrole.

I.R. (film. , ν) : 3450 (large, OH); 2059, 2047, 1980

(C \equiv O); 1707 (C = O).

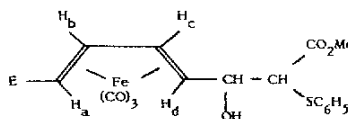
48 : 80 mg; huile orange; Rdt = 25%.

Rf = 0,50 (éluant : mélange 1/1 éther-éther de pétrole).

I.R. (film. , ν) : 3470 (large, OH); 2052, 1980 (C \equiv O);

1703, 1688 (C = O).

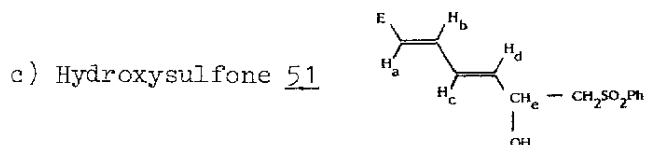
b) Hydroxysulfures 49



A une solution, refroidie à 0° sous azote, de 0,2 cm³ (1,4 mMoles) de diisopropylamine dans 5 cm³ de THF anhydre, on additionne goutte à goutte sous agitation magnétique, 0,5 cm³ d'une solution de n-butyllithium 1,6 M dans l'hexane (0,8mMole). Au bout de 15 minutes, le mélange est refroidi à -80° et on ajoute goutte à goutte une solution de 138 mg (0,75 mMole) de (phénylthio)acétate de méthyle ⁽²¹⁾ dans 3 cm³ de THF anhydre. Après une heure à -60° on additionne goutte à goutte une solution de 210 mg (0,75 mMole)

d'aldéhyde 3 dans 3 cm³ de THF anhydre. On abandonne 30 minutes à -60°, puis une solution diluée de NH₄Cl (20 cm³) est additionnée. Le mélange réactionnel est épuisé deux fois avec de l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées deux fois à l'eau puis séchées (Na₂SO₄). Après distillation sous vide des solvants, le produit obtenu est chromatographié sur des plaques de silice (2 éluions avec un mélange 2/1 de CH₂Cl₂ et d'éther de pétrole). On obtient ainsi 85 mg d'aldéhyde 3 récupéré (Rf = 0,25) et 87 mg (Rdt = 25%) des hydroxy-sulfures 49 (Rf = 0,12). La R.M.N. indique qu'il s'agit d'un mélange ~ 2/1 (intégration des protons H_a) de deux diastéréoisomères. Ces composés ont été caractérisés uniquement à l'aide de la R.M.N.

49 : R.M.N. (CDCl₃, δ): 7,65 à 7,15 (m.; protons aromatiques) 5,96 à 5,45 (massif complexe; H_b et H_c); 4,30 à 4,08 (m.; CH-OH de l'isomère minoritaire); 4,07 à 3,87 (t.large; CH-OH de l'isomère majoritaire); 3,70, 3,67 et 3,64 (s.; CO₂Me); 3,39 (d.; CH-SPh; J ~ 7); 1,69 à 1,15 (m.; H_d); 0,99 (d.; H_a de l'isomère majoritaire; J ~ 8); 0,95 (d.; H_a de l'isomère majoritaire; J ~ 7).



A une solution de 120 mg (0,77 mMole) de méthylphénylsulfone dans 3 cm³ de THF anhydre, refroidie à 0° sous azote, on additionne goutte à goutte et sous agitation 0,5 cm³ d'une solution de n-butyllithium 1,6 M dans l'hexane. Après 15 minutes, le mélange jaune pâle obtenu est refroidi à -80° et l'aldéhyde 50 (98 mg; 0,7 mMole) en solution dans 2 cm³ de THF anhydre est ajouté goutte à goutte, on abandonne 15 minutes à -80°, puis 20 cm³ d'eau sont ajoutés. Le mélange réactionnel est épuisé trois fois avec du dichlorométhane. Après séchage (Na₂SO₄) et distillation des solvants on obtient 182 mg d'hydroxysulfone 51 contenant 15% (R.M.N.) de la sulfone de départ. 51 est purifié par recristallisation dans CCl₄.

51 : cristaux blancs; F = 116° (CCl₄).

R.M.N. (CDCl₃, δ) : 8,05 à 7,83 (m.; 2H aromatiques); 7,72 à 7,51 (m.; 3H aromatiques); 7,17 (d.d.; H_b; J_{ab} = 15,5 et J_{bc} = 10,2); 6,43 (d.d.; H_c; J_{cd} = 15,0); 5,92 (d.d.; H_d; J_{de} = 4,8); 5,84 (d.; H_a); 4,79 (d.t.; H_e; J_{e-CH₂} = 6,1); 3,67 (s.; CO₂Me); 3,25 (d.; CH₂SO₂Ph).

III - REACTIONS D'ORGANOMAGNESIENS FONCTIONNELS.

1) BROMO-5 ORTHOVALERATE DE METHYLE.

A une solution refroidie à 0° de 8,1 g (50 mmoles) de bromo-5 valéro-nitrile (²⁹) dans 2,2 cm³ (1,1 eq.) de méthanol et 15 cm³ d'éther anhydres, on fait passer un courant d'HCl gazeux (préparé à partir de 7 g de chlorure de sodium et 15 cm³ d'acide sulfurique concentré). Le mélange est abandonné 20 heures à 0°. Le précipité blanc d'imide formé est lavé soigneusement sous azote à l'éther anhydre. Il est mis en solution dans un mélange de 25 cm³ d'éther et 25 cm³ de méthanol anhydres. Après 2 heures de reflux sous azote puis refroidissement, le mélange est filtré rapidement et le filtrat est aussitôt lavé par 80 cm³ d'une solution aqueuse de soude à 5%. La solution alcaline de lavage est extraite à l'éther puis les phases étherées réunies sont lavées deux fois à l'eau. Après séchage (K₂CO₃) puis distillation des solvants, on obtient un mélange de bromo-5 valérate de méthyle et de bromo-5 orthovalérate de méthyle (8,2 g). Pour détruire sélectivement l'ester, on ajoute 33 cm³ de THF et 33 cm³ d'une solution aqueuse de soude à 5%. Après 15 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est décanté, la phase aqueuse est extraite à l'éther. L'orthoester est isolé comme précédemment puis distillé.

Eb₁₅ = 110°; 3,4 g de liquide incolore; Rdt = 28%

R.M.N. (CDCl₃, δ): 3,42 (t.; CH₂-Br, J = 6,4); 3,25 (s., (OCH₃)₃); 2,10 à 1,35 (m., (CH₂)₃).

Le magnésien 52 a été préparé en solution 0,4M dans le THF en additionnant à reflux en 30 mn. à 2 eq. de magnésium le bromo-5 orthovalérate de méthyle mélangé avec 0,35 eq. de dibromo-1,2 éthane.

2) SYNTHÈSE ET RÉACTION DU MAGNÉSIE ACÉTAL 53

1) Acétal Diéthylique du Bromo-4 Butanal.

a) Bromo-4 acétoxy-1 butane.

A 11 cm³ (135 mmoles) de THF anhydre additionné d'une quantité catalytique (~ 10 mg) de ZnBr₂, on ajoute lentement goutte à goutte sous azote et

sous agitation magnétique 10 cm³ (135 mMoles) de bromure d'acétylène. Le milieu réactionnel s'échauffe fortement, éventuellement jusqu'à reflux. Après retour à la température ambiante, le bromo-4 acétoxy-1 butane obtenu est purifié par distillation : Eb_{0,1} = 63° (litt. ⁽³⁰⁾ : Eb_{1,8} = 85-87°); 25g (Rdt = 95%)

b) Bromo-4 butanol 1.

^{51,3}
A 10 g (~~65~~ mMoles) du dérivé bromé précédent en solution dans 30 cm³ de méthanol, on ajoute 1 cm³ d'acide sulfurique concentré, on abandonne 42 heures à température ambiante, puis on additionne 150 cm³ d'eau. Le mélange réactionnel est épuisé trois fois à l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées deux fois avec une solution saturée de NaCl, puis séchées (Na₂SO₄). Après distillation sous vide des solvants, le bromo-4 butanol-1 est purifié par distillation : Eb₃ = 73-74° (litt. ⁽³¹⁾ : Eb_{3,1} = 73-74°); 5,5 g (Rdt = 70%)

c) Bromo-4 butanal

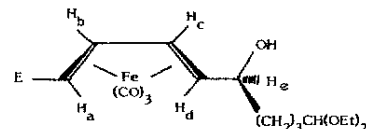
Il est préparé par oxydation du bromo-4 butanol précédent au moyen du chlorochromate de pyridinium dans le dichlorométhane selon ⁽³¹⁾ avec un rendement de 40%. Etant donné son instabilité, il est acétalisé rapidement après distillation : Eb_{0,5} = 40-41° (Litt. ⁽³¹⁾ Eb_{0,07} = 35-40°).

d) Acétal diéthylique du bromo-4 butanal.

A 6g (40 mMoles) de bromo-4 butanal en solution dans 15 cm³ de CH₂Cl₂ on ajoute 8,9 g (60 mMoles) d'orthoformiate d'éthyle et une quantité catalytique (~ 10 mg) d'acide paratoluènesulfonique mono hydraté. On abandonne une nuit à température ambiante, puis quelques gouttes de triéthylamine sont additionnées. Après distillation du CH₂Cl₂ puis de l'orthoformiate en excès, l'acétal recherché est purifié par distillation sous vide. Eb₁ = 61°; 5 g (Rdt = 55%).

R.M.N. (CDCl₃, δ) : 4,49 [t., CH (OEt)₂; J = 5,2] ; 3,79 à 3,26 (m.; 6H; OCH₂CH₃ et CH₂Br); 2,15 à 1,53 (m.; 4H; CH₂); 1,19 (t.; 6H; O-CH₂-CH₃; J = 7,0).

2) Réaction du Magnésien 53 avec l'Aldéhyde 3



Dans un ballon bicol surmonté d'un réfrigérant, on place sous azote 200 mg de copeaux de magnésium, quelques cristaux d'iode et 6 cm³ de THF anhydre. Le mélange est porté à reflux et quelques gouttes d'une solution de 0,9 g (4 mmoles) d'acétal diéthylique du bromo-4 butanal fraîchement distillé dans 14 cm³ de THF anhydre sont additionnées. Le démarrage de la réaction se traduit par une décoloration presque instantanée.* Le reste de la solution du dérivé bromé est additionné en 40 minutes et le reflux est poursuivi 1 heure. On refroidit à 0° et une solution de 1 g (3,55 mmoles) d'aldéhyde 3 dans 6 cm³ de THF anhydre est additionnée goutte à goutte. Après deux heures et demie de réaction à 0° on additionne une solution diluée de NH₄Cl (40 cm³). Après épuisement à l'éther, la phase organique est lavée à l'eau à l'eau puis séchée (Na₂SO₄). Les solvants sont distillés et le résidu est chromatographié sur des plaques de silice (trois éluations avec un mélange éther - éther de pétrole 1/1). On obtient ainsi 410 mg d'aldéhyde 3, (produit le moins polaire; 41% du composé de départ n'ont donc pas réagi). La fraction intermédiaire (140 mg; Rdt = 14%) est l'alcool 55, identifié par comparaison avec un échantillon obtenu par réduction de 3 (cf. chapitre III).

Le composé le plus polaire (270 mg; Rdt = 17%) est l'alcool 54, caractérisé uniquement à l'aide de la R.M.N. (un seul diastéréoisomère, R.M.N., C.C.M.).

54 R.M.N. (CDCl₃, δ) : 5,81 (d.d.; H_b; J_{ab} = 8; J_{bc} = 5); 5,50 (d.d.; H_c; J_{cd} = 8); 4,47 [t. large; CH(OEt)₂; J = 4] ; 3,75 à 3,35 (m.; (OCH₂CH₃)₂ et CHOH) ; 3,65 (s.; CO₂CH₃) ; 1,80 à 1,45 (massif; (CH₂)₃ et OH) ; 1,42 (m.; H_d) ; 1,18 (t.; (OCH₂CH₃)₂; J=7) ; 1,03 (d.; H_a) .

* On peut le cas échéant, additionner quelques gouttes de dibromo-1,2 éthane.

IV - SYNTHÈSE ET REACTIONS D'ORGANOMETALLIQUES DERIVANT D'ACÉTYLENIQUES FONCTIONNELS.

1) Synthèse et Réaction de l'Acide Pentyne-4 Oïque.

Il a été préparé selon ⁽³²⁾ en remplaçant le malonate d'éthyle par le malonate de méthyle.

a) Propargylmalonate de méthyle.

A 50 cm³ de méthanol anhydre on additionne sous azote successivement 2,3 g de sodium puis, après retour à la température ambiante, sous agitation 16 g (117 mMoles) de malonate de méthyle et enfin goutte à goutte 8 cm³ (108 mMoles) de chlorure de propargyle. A l'issue de l'addition, le mélange est chauffé à reflux du solvant pendant 2 heures. On laisse revenir à la température ambiante puis on ajoute 100 cm³ d'eau. Le mélange réactionnel est épuisé cinq fois avec de l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées deux fois à l'eau puis séchées (Na₂SO₄). Après évaporation sous vide des solvants, le liquide obtenu est fractionné sous vide (colonne vigreux, 20 mm Hg). Après distillation du malonate de méthyle en excès (T₉₅^o), on obtient 9,5g (Rdt = 50%) du dérivé recherché (Eb₂₄ = 109°), qui est utilisé directement dans l'étape suivante. Le résidu est constitué essentiellement de diisopropargylmalonate de méthyle, qui cristallise.

- Propargyl malonate de méthyle : R.M.N. (CDCl₃, δ) : 3,81 (s.; 6H; CO₂CH₃); 3,56 (d.d.; CH; J = 7,9 et 7,1); 2,82 (d.d.; CH₂; J = 7,5 et 2,6); 2,08 (t.; H-C≡C-; J = 2,6).

-Diisopropargylmalonate de méthyle : Eb₂₄ = 125°; F = 90°(n-hexane)
R.M.N. (CDCl₃, δ) : 3,80 (s.; 6H; CO₂CH₃); 3,04 (d.; 4H; CH₂; J = 2,6); 1,98 (t. élargi; 2H; H-C≡C-; J = 2,5).

b) Acide propargylmalonique

10g (62,5 mMoles) du propargylmalonate de méthyle précédemment obtenu sont dissous dans un mélange de 50 cm³ d'alcool à 95° et 5 cm³ d'eau contenant 8g de KOH. Ce mélange est maintenu à reflux pendant 4 minutes, puis après retour à température ambiante est acidifié (HCl 4N). Le mélange réactionnel est épuisé trois fois avec de l'éther, les phases organiques réunies sont lavées deux fois avec une solution saturée de NaCl. Après distillation sous vide des solvants, le diacide est lavé au chloroforme : 5,5g; F = 139° (CHCl₃)

litt. $F = 139^\circ$ (32); Rdt = 66%.

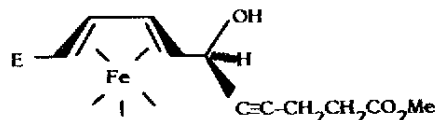
R.M.N. $[(CD_3)_2CO; \delta]$: 11,35 à 11,05 (s. large, CO_2H); 3,67 (d.d.; CH ; $J = 7,8$ et $7,0$); 2,79 (d.d.; CH_2 ; $J = 7,4$ et $2,5$); 2,42 (t.; $H-C \equiv C-$; $J = 2,6$).

c) Acide pentyne-4 oïque $H - C \equiv C - CH_2 - CH_2 - CO_2H$

5 g (35 mmoles) d'acide propargylmalonique sont dissous dans 20 cm³ de xylène. Après 1 heure de chauffage à reflux, le xylène est distillé sous vide et l'acide pentyne-4 oïque est purifié par recristallisation : 2,75 g; $F = 54^\circ$ (éther de pétrole léger); litt. $F = 57-58^\circ$ (32); Rdt = 80%.

R.M.N. ($CDCl_3$, δ): 11,35 à 11,05 (s. large; CO_2H); 2,95 à 2,30 (m.; CH_2-CH_2); 2,08 (t. élargi; $H - C \equiv C-$; $J = 2,4$).

d) Hydroxyesters 56 et 57



A 98 mg (1 mmole) d'acide pentyne-4 oïque en solution dans 2 cm³ de HMPT anhydre on additionne à 0° , goutte à goutte, sous azote et sous agitation magnétique, 1,25 cm³ d'une solution de méthyllithium 1,6 M dans l'éther* (2 eq.). Après une heure de réaction à 0° on ajoute goutte à goutte l'aldéhyde 3 (168 mg; 0,6 mmole) en solution dans 1 cm³ de HMPT anhydre. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 30 minutes puis 0,25 cm³ (4 mmoles) de CH_3I sont additionnés et le mélange réactionnel est abandonné 1 heure à 0° . Après addition d'eau (15 cm³) et acidification (2 cm³ d'acide chlorhydrique 2 M), le mélange est épuisé quatre fois avec de l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées cinq fois à l'eau (5×5 cm³) puis séchées (Na_2SO_4). Après distillation sous vide des solvants, les différents composés sont séparés par chromatographie sur plaques de silice (3 éluations avec un mélange 40/60 éther - éther de pétrole). Ils ont été caractérisés à l'aide de leurs propriétés spectroscopiques.

On obtient ainsi par polarité croissante : l'aldéhyde 3 (17 mg) puis les hydroxyesters 57 (37 mg; Rdt = 16%) et 56 (61 mg; Rdt = 26%).

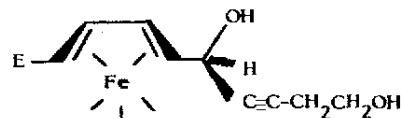
En chromatographie analytique sur plaques de silice avec comme éluant le mélange 1/1 éther - éther de pétrole, les R_f de 56 et 57 sont respectivement de 0,14 et 0,25.

56 : I.R. (film., ν): 3450 (large, OH); 2225 ($C \equiv C$); 2060, 2050, 1990 ($C \equiv O$); 1730, 1706 ($C = O$).

* On peut également utiliser le n-butyllithium dans l'hexane.

57 : I.R. (film., ν): 3460 (large, OH); 2215 ($C \equiv C$); 2067, 2055, 1990 ($C \equiv C$); 1740, 1710 ($C = O$).

2) Synthèse des diols 58 et 59



A 0,77 g (11 mmoles) de butyne-3 ol-1 en solution à 0° dans 10 cm³ de THF anhydre, on additionne goutte à goutte sous azote et sous agitation magnétique 22 cm³ d'une solution de bromure d'éthylmagnésium 1M dans le THF. A la fin de l'addition, le mélange est porté à reflux durant 90 minutes. Il se forme un abondant précipité blanc. Après refroidissement à 0° on ajoute successivement 5 cm³ de HMPT anhydre puis goutte à goutte 1,5 g (5,4 mmoles) d'aldéhyde 3 dissous dans 10 cm³ de THF anhydre. Au bout d'une heure de réaction à 0°, 80 cm³ d'eau sont ajoutés puis après acidification (HCl 1N) le mélange réactionnel est épuisé deux fois avec de l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées deux fois à l'eau puis séchées (Na₂SO₄). Après distillation sous vide des solvants, les diols 58 et 59 sont séparés par chromatographie sur plaques de silice en éluant avec de l'éther.

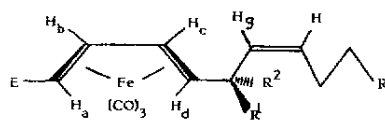
58 1,14 g; meringue jaune; R_f = 0,45; Rdt = 60%

I.R. (film., ν) : 3360 (large, OH); 2225 ($C \equiv C$); 2054, 1985 ($C \equiv O$); 1705, 1690 ($C = O$).

59 0,49 g; meringue jaune; R_f = 0,62; Rdt = 26%.

I.R. (film., ν) : 3380 (large, OH); 2215 ($C \equiv C$); 2052, 1985 ($C \equiv O$); 1705, 1690 ($C = O$).

3) Synthèse des éthyléniques 60, 61 et 62



A 0,5 g de dérivé acétylénique 58, 59 ou 56 dissous dans 5 cm³ de méthanol, on ajoute 50 mg de palladium à 10% sur charbon actif (Engelhard). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante en maintenant une légère surpression d'hydrogène pendant 4 heures pour 56 et 59 et pendant 30 heures pour 58. Après filtration du catalyseur puis distillation sous vide du solvant, on obtient quantitativement les éthyléniques 60 à 62, qui ont été caractérisés par leurs propriétés spectroscopiques.

60 huile jaune qui cristallise très lentement au réfrigérateur. cristaux jaunes; F = 99° (éther + acétate d'éthyle 10/90).

I.R. (film., ν): 3340 (large avec épaulement à 3450, OH); 2053, 1995, 1972 ($C \equiv O$); 1691 ($C = O$).

R.M.N. ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$; δ) : 5,89 (d.d.d.; H_b ; $J_{ab} = 7,5$; $J_{bc} = 5,0$; $J_{bd} = 0,6$); 5,75 (d.d.d.; H_c ; $J_{cd} = 7,8$; $J_{ac} = 0,8$) ; 5,70 à 5,36 (m.; -CH=CH-); 4,76 (d.; OH_F ; $J_{ef} \sim 3$); 4,36 (d.d.d.; H_e ; $J_{de} = 6,4$; $J_{eg} = 8,0$); 4,10 (s.large; CH_2OH); 3,80 à 3,50 (m.; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,66 (s.; CO_2CH_3); 2,60 à 2,28 (m.; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 1,72 (d.d.d.; H_d); 1,30 (d.d.; H_a).

61 huile orangée

I.R. (film, v) : 3380 (large; OH); 2050, 1990 ($\text{C} \equiv \text{O}$); 1705, 1690 ($\text{C} = \text{O}$).

R.M.N. (CDCl_3 , δ) : 5,81 (d.d.d.; H_b ; $J_{ab} = 8,0$; $J_{bc} = 5,0$; $J_{bd} = 1,0$); 5,70 à 5,40 (m.; 2H; -CH=CH-); 5,44 (d.d.d.; H_c ; $J_{cd} = 8,5$; $J_{ac} = 1,0$); 4,52 (d.d.; H_e ; $J_{de} = 5,8$; $J_{ef} = 6,0$); 4,0 à 3,35 (m.; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ et OH); 3,67 (s.; CO_2Me); 3,43 (s.; large; OH); 2,6 à 2,2 (m.; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$); 1,42 (d.d.; H_d); 0,99 (d.d.; H_a).

62 huile jaune orangée

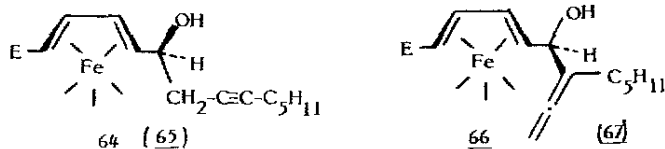
I.R. (film, v) : 3450 (large; OH) ; 2055, 1990 ($\text{C} \equiv \text{O}$); 1732, 1710 ($\text{C} = \text{O}$).

R.M.N. (CDCl_3 , δ) : 5,86 (d.d.d.; H_b ; $J_{ab} = 7,9$; $J_{bc} = 5,0$; $J_{bd} = 0,9$); 5,57 (d.d.d.; H_c ; $J_{cd} = 8,0$; $J_{ac} = 0,8$); 5,68 à 5,28 (m.; -CH=CH-); 4,43 (d.d.d.; H_e ; $J_{de} = J_{eg} = 7,6$; $J_{ef} = 1,8$); 3,70 (s.large; 6H; CO_2CH_3); 3,22 (large; OH); 2,83 à 2,15 (m.; 4H; CH_2) ; 1,40 (d.d.d.; H_d); 1,15 (d.d.; H_a).

V - SYNTHÈSE DU TRIÈNE 15, INTERMÉDIAIRE DE LA PRÉPARATION DU LTB₄

1) REACTIONS AVEC LE BROMO-1 OCTYNE-2

a) Alcools 64, 65, 66, 67.



A un mélange de 120 mg de poudre d'aluminium et 8 mg de HgCl_2 en suspension dans 2 cm³ de THF anhydre on additionne, sous azote et sous forte agitation magnétique, une dizaine de gouttes d'une solution de 820 mg (4 mMoles) de bromo-1 octyne-2 fraîchement distillé dans 8 cm³ de THF anhy-

dre. Après chauffage à l'aide d'un bain d'eau tiède ($\sim 35^\circ$) pendant 5 minutes, une coloration jaune vert pâle apparaît. Le reste de la solution du dérivé bromé est alors additionné goutte à goutte à température ambiante en 1 heure environ. L'agitation est poursuivie pendant 2 heures puis la suspension noirâtre obtenue est refroidie à -80° . Une solution de 800 mg (2,85 mmoles) d'aldéhyde 3 dans 6 cm³ de THF anhydre est alors additionnée goutte à goutte. Après 45 minutes de réaction où la température remonte lentement de -80° à -50° , de l'eau (15 cm³) est ajoutée. Le milieu réactionnel est épuisé deux fois avec de l'éther; les phases organiques réunies sont lavées deux fois à l'eau puis séchées (Na₂SO₄). Après distillation sous vide des solvants, les différents alcools obtenus sont séparés par chromatographie sur plaques de silice (une élution avec le mélange 1/1 éther-éther de pétrole). On sépare ainsi par polarité décroissante 64, 66, 65 et 67 (huiles jaunes orangées) caractérisés par leurs propriétés spectroscopiques.

64 : 77 mg; Rf = 0,32; Rdt = 7%

I.R. (film, ν) : 3450 (large, OH); 2052, 1988 (C \equiv O), 1711, 1695 (C = O).

65 : 88 mg; Rf = 0,59; Rdt = 8%

I.R. (film, ν) : 3440 (large, OH); 2053, 1988 (C \equiv O); 1710, 1691 (C = O).

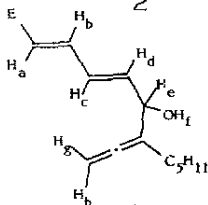
66 : 380 mg; Rf = 0,44; Rdt = 34%

I.R. (film, ν) : 3430 (large, OH); 2052, 1985 (C \equiv O); 1712 (C = O); 844 (C = C = CH₂).

67 : 515 mg; Rf = 0,73; Rdt = 46%

3450 (large, OH); 2055, 1988 (C \equiv O); 1708, 1692 (C = O); 845 (C = C = CH₂).

b) Alcool 68



b-1) Par décomplexation des alcools 66 ou 67.

A 195 mg (0,5 mmole) de 67 (ou 66) en solution dans 5 cm³ de méthanol refroidi à -15° , on additionne sous bonne agitation magnétique 1,1 g (2 mmoles) de Ce(NH₄)₂(NO₃)₆. Après 10 minutes de réaction on ajoute 20 cm³ d'eau, puis on épuise trois fois avec de l'éther. Les phases organiques réunies sont

lavées deux fois à l'eau puis séchées (Na_2SO_4). Les solvants sont distillés sous vide et on obtient 150 mg d'alcool 68 brut (produit unique de la réaction, contrôle R.M.N.). 68 est purifié par chromatographie sur plaques de silice (une élution avec le mélange 1,1 éther-éther de pétrole).

68 : 85 mg; huile incolore qui cristallise lentement au réfrigérateur ($F = 24-25^\circ$); Rdt = 68%; Rf = 0,52.

I.R. (film, v) : 3430 (large, OH); 1950 ($\text{C} = \text{C} = \text{CH}_2$); 1715, 1696 ($\text{C} = \text{O}$); 1642, 1613 ($\text{C} = \text{C}$); 845 ($\text{C} = \text{C} = \text{CH}_2$).

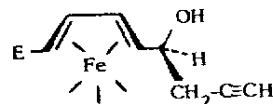
R.M.N. (CDCl_3 , δ) : 7,30 (d.d.d.; H_b ; $J_{ab} = 15,2$; $J_{bc} = 10,0$; $J_{bd} = 0,7$); 6,44 (d.d.d.; H_c ; $J_{cd} = 15,0$; $J_{ce} = 0,8$); 6,10 (d.d.d.; H_d ; $J_{de} = 4,6$); 5,89 (d.; H_a); 4,90 (d.d.; H_g ; $J_{eg} = 3,6$; $J_{gh} = 2,2$); 4,87 (d.d.; H_h ; $J_{eh} = 3,2$); 4,79 à 4,55 (m.; H_e); 3,75 (s.; CO_2Me); 2,66 (d. large; OH_f ; échangeable avec D_2O ; $J_{ef} = 4,8$); 2,18 à 1,85 (m.; $\text{CH}_2\text{-C}_4\text{H}_9$); 1,70 à 1,17 (m.; $\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{CH}_3$); 0,90 (t. *; $(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$).

b -2) A partir de l'aldéhyde 50.

A l'aluminique (4 mMoles) préparé comme indiqué précédemment on additionne goutte à goutte à -80° une solution de 476 mg (3,4 mMoles) d'aldéhyde 50 dans 5 cm^3 de THF anhydre. Après 40 minutes de réaction entre -80° et -70° le mélange est additionné d'eau (40 cm^3) et l'alcool 68 est isolé comme précédemment. On obtient 1g de produit brut, identique (contrôle R.M.N.) au produit obtenu par décomplexation de 66 ou 67.

2) SYNTHÈSE DU TRIÈNE 15

a) Alcools 70 et 71.



A un mélange de 163 mg de poudre d'aluminium et 17 mg de HgCl_2 en suspension dans 4 cm^3 de THF anhydre on additionne goutte à goutte, sous azote et sous forte agitation magnétique, une solution de 1,12 g (7,5 mMoles) de bromure de propargyle (Aldrich, contenant 20% de toluène) dans 11 cm^3 de THF anhydre. A la fin de l'addition (45 minutes environ), le mélange réactionnel

pratiquement incolore, est refroidi à -80° et une solution de 1,4 g (5 mmoles) d'aldéhyde 3 dans 7 cm³ de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte. Après 40 minutes de réaction entre -80° et -70° , le mélange réactionnel est additionné de 50 cm³ d'eau et épuisé deux fois avec de l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées deux fois à l'eau puis séchées (Na_2SO_4). Les solvants sont distillés sous vide et les alcools 70 et 71 sont séparés par chromatographie sur plaques de silice (2 éluions avec le mélange 1/1 éther-éther de pétrole).

70 : $R_f = 0,20$; 0,37 g; huile orangée; Rdt = 23%.

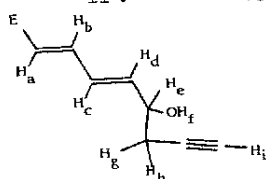
I.R. (film.; ν) : 3430 (large, OH); 3290 (OH); 2110 ($\text{C} \equiv \text{C}$); 2050; 1985 ($\text{C} = \text{O}$); 1706 ($\text{C} = \text{O}$).

71 : $R_f = 0,47$; 1,13 g; cristaux jaunes; $F = 87-88^{\circ}$ (éther) Rdt = 71%.

I.R. (Nujol, ν); 3425 (OH); 3305 (fine, OH); 2047, 1985, 1975 ($\text{C} \equiv \text{O}$); 1682 ($\text{C} = \text{O}$).

Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{Fe}$	Calc. C%	48,78	H%	3,78
	Tr.	48,6		3,9

b) Diène 72



b-1 Par décomplexation de 70 (ou 71)

A 320 mg (1 mmole) d'alcool 70 (ou 71) en solution dans 10 cm³ de méthanol refroidi à -15° , on ajoute, en plusieurs fractions et sous bonne agitation magnétique, 1,9 g (3,5 mmoles) de $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$. Après 15 minutes de réaction, le mélange est additionné d'eau puis épuisé trois fois avec de l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées deux fois à l'eau puis séchées (Na_2SO_4). Les solvants sont distillés sous vide et le diène 72 restant est purifié par chromatographie sur une colonne de silice en utilisant comme éluant le mélange 1/1 éther-éther de pétrole. En chromatographie analytique sur plaques de silice, son R_f est 0,28. Il est caractérisé par ses propriétés spectroscopiques.

72 : 0,17 g; huile jaune qui cristallise très lentement au réfrigérateur; $F = 13^{\circ}$; Rdt = 95%.

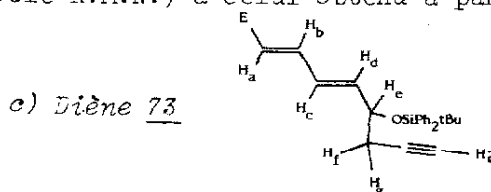
I.R. (film., ν) : 3430 (large, OH); 3290 (OH); 2112 ($\text{C} \equiv \text{C}$); 1712; 1698 ($\text{C} = \text{O}$); 1643, 1615 ($\text{C} = \text{C}$).

R.M.N. (CDCl_3), δ : 7,28 (d.d.d.; H_b ; $J_{ab} = 15,3$; $J_{bc} = 9,8$; $J_{bd} = 0,7$); 6,48 (d.d.; H_c ; $J_{cd} = 15,0$); 6,16 (d.d.d.; H_d ; $J_{de} = 4,6$); 5,91

(d.; H_a); 4,43 (pentuplet large; H_e ; $J_{ef} = 5,0$; $J_{eg} = J_{eh} = 6,1$) 3,75 (s.; $CO_2 Me$); 2,85 (d.; OH_f); 2,51 [d.d.; CH_2 (g,h); $J_{gi} = J_{hi} = 2,6$]; 2,10 (t.; $C \equiv C - H_i$).

b-2) A partir de l'aldéhyde 50.

La réaction est conduite dans les mêmes conditions que précédemment. A partir de 3 mmoles du dérivé aluminique du bromure de propargyle et de 0,3 g (2,15 mmoles) de 50 on obtient 0,43 g du diène 72 brut identique (contrôle R.M.N.) à celui obtenu à partir de 70 ou 71.



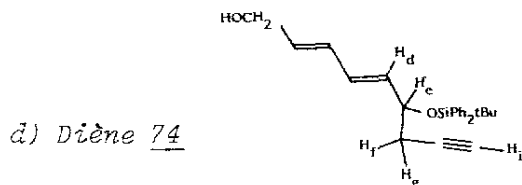
A 360 mg (2 mmoles) d'alcool 72 en solution dans 2 cm³ de DMF on additionne successivement 300 mg (2,2 équ.) d'imidazole et 610 mg (1,1 équ.) de chlorure de t-butyldiphénylsilyle. Après 24 heures de réaction sous azote à 0°, le mélange est additionné d'eau puis épuisé deux fois avec de l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées deux fois à l'eau puis séchées (Na_2SO_4). Les solvants sont distillés sous vide. On obtient 0,95 g d'un mélange de 73 et de t-butyldiphénylsilanol qu'il n'a pas été possible de séparer par chromatographie. En chromatographie analytique sur plaques de silice 73 a un R_f de 0,41 avec comme éluant un mélange 20/80 éther-éther de pétrole.

I.R. (film. v); 2112 ($C \equiv C$); 1716, 1690 ($C = O$); 1640, 1612 ($C = C$).

R.M.N. ($CDCl_3$, δ) : 7,85 à 7,03 (11 H; massif des protons aromatiques et H_b); 6,25 (d.d.; H_d ; $J_{cd} = 15,0$; $J_{de} = 4,3$); 6,10 (d.d.; H_c ; $J_{bc} = 13,6$); 5,76 (d.; H_a ; $J_{ab} = 15,2$); 4,40 (d.t.; H_e ; $J_{ef} = J_{eg} = 6,0$); 3,65 (s.; $CO_2 Me$); 2,37 (d.d.; CH_2 (f,g); $J_{fi} = J_{gi} = 2,6$); 1,92 (t.; $C \equiv C - H_i$); 1,12 (s.; 9H; t-Bu).

Spectrométrie de masse: masse moléculaire calculée pour

$C_{26}H_{30}O_3Si$: 418,196; trouvée : 418,195.

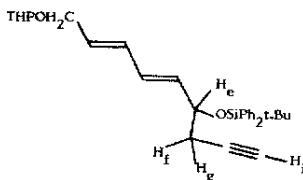


A une solution de 1 g (2,4 mmoles) de l'ester 73 dans 10 cm³ d'éther anhydre on additionne, sous azote et à une température comprise entre -10° et -5° sous agitation magnétique 3,6 cm³ d'une solution d'hydruure de diisobutylaluminium à 25% dans le toluène (1,15 équ.). Après 25 minutes de réaction, le mélange est additionné d'eau (25 cm³) puis agité vigoureusement

à température ambiante jusqu'à apparition d'un abondant précipité blanc. On épuise 3 fois à l'éther et les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de K_2CO_3 , on sèche (Na_2SO_4) puis on distille les solvants sous vide. Le produit brut est chromatographié sur une colonne de silice. L'élution avec un mélange 30/70 d'éther-éther de pétrole permet d'émimer le t-butyldiphénysilanol résiduel et l'alcool 74 est élué avec un mélange 1/1 éther-éther de pétrole. (74 : huile incolore; $R_f = 0,32$).

R.M.N. ($CDCl_3$, δ): 7,85 à 7,55 (m.; 4H aromatiques); 7,50 à 7,24 (m.; 6H aromatiques); 6,40 à 5,50 (massif complexe, 4H oléfiniques); 4,35 (d.t.; H_e ; $J_{de} = 5,8$; $J_{ef} \neq J_{eg} = 6,0$); 4,11 (d.; CH_2OH ; $J = 5,3$); 2,38 (d.d.; $CH_2(f,g)$; $J_{fi} = J_{gi} = 2,6$); 2,20 (s.large; OH); 1,91 (t.; $C \equiv C-H_i$); 1,12 (s.; tBu).

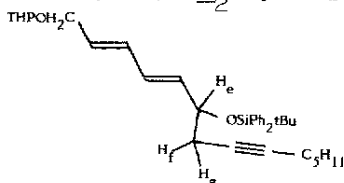
e) Diène 75



A 250 mg (0,64 mMole) d'alcool 74 en solution dans 0,5 cm³ de CH_2Cl_2 on ajoute 0,25 cm³ (4,3 éq.) de dihydropyranne puis 6 mg d'acide paratoluène sulfonique monohydraté. On abandonne 10 minutes à la température ambiante, le mélange est dilué avec de l'éther. Après deux lavages à l'eau puis séchage (Na_2SO_4), les solvants sont distillés sous vide. On obtient ainsi 395 mg d'une huile incolore (contenant probablement des polymères de dihydropyranne) et qui est utilisée directement dans l'étape ultérieure.

R.M.N. ($CDCl_3$; δ) : 7,72 à 7,45 (m.; 4H aromatiques); 7,38 à 7,13 (m.; 6H aromatiques); 6,40 à 5,25 (massif complexe; 4 H oléfiniques); 4,86 et 4,53 (t. larges; $-O-CH_2-$; $J = 3$); 4,38 à 3,10 (massif complexe; H_e ; CH_2-OTHP et $-CH_2-$); 2,27 (d.d.; $CH_2(f,g)$; $J_{ef} = J_{eg} = 6,0$; $J_{fi} = J_{gi} = 2,5$); 1,84 (t.; H_i); 2,10 à 1,20 (m.; 6H; CH_2 cycliques); 1,03 (s.; tBu).

f) Diène 76



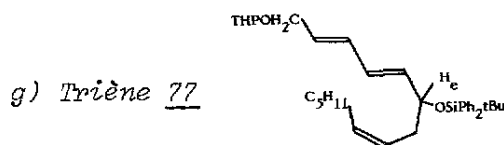
35 mg (1,16 mMoies) d'hydruure de sodium en suspension à 80% dans l'huile minérale sont lavés, sous azote, 2 fois avec environ 10 cm³ d'éther de pétrole. On additionne ensuite, en agitant, une solution de 400 mg (# 0,65 mMole) du diène 75 précédent dans 1,3 cm³ de DMSO anhydre. Après 1 heure de réaction à la température ambiante, on n'observe plus de dégagement gazeux et 0,13 cm³ (1,5 éq.) d'iodo-1 pentane sont additionnés.

Le mélange est maintenu 1 heure à 10° puis après 15 heures à température ambiante on additionne une solution diluée de NH_4Cl . Le mélange réactionnel est épuisé avec de l'éther; les phases organiques réunies sont lavées deux fois à l'eau puis séchées (Na_2SO_4). Les solvants sont distillés sous vide et 76 est purifié par chromatographie sur plaques de silice (une élution avec un mélange 20/80 éther-éther de pétrole).

76 : 70 mg; huile incolore; Rdt = 21% par rapport à 74. En chromatographie analytique sur plaques de silice, son Rf est 0,61 avec comme éluant le mélange 30/70 éther-éther de pétrole.

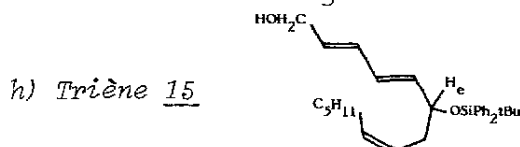
R.M.N. (CDCl_3 , δ): 7,85 à 7,60 (m.; 4H aromatiques); 7,47 à 7,25 (m.; 6H aromatiques); 6,53 à 5,18 (m.; 4H oléfiniques); 4,74 à 4,53 (m.;

4,45 à 3,20 (m.; H_e ; CH_2OTHP et CH_2H); 2,51 (d.d.; H_f ; $^3J = 1,7$; $^5J = 2,7$); 2,43 (t.; H_g ; $^3J = ^5J = 2,7$); 2,35 à 1,22 (m.; 14 H; CH_2); 1,10 (s.; tBu); 0,94 (t. *; CH_3 ; J = 5,5).



A 70 mg (0,13 mMole) de 76 en solution dans 1,4 cm³ d'éther de pétrole (60° ≤ Eb ≤ 80°) on ajoute 1 goutte de quinoléine et 14 mg de catalyseur de Lindlar (Aldrich). Après 2 heures d'hydrogénation à température ambiante sous légère surpression (~ 2 cm Hg) d'hydrogène, le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther (20 cm³). Le catalyseur est séparé par filtration et la solution lavée avec un peu d'HCl dilué (0,1 N) puis deux fois à l'eau. Après séchage puis distillation sous vide des solvants on obtient quantitativement 77, qui n'a pas été purifié (instable en chromatographie sur gel de silice).

R.M.N. (CDCl_3 , δ) : 7,80 à 7,60 (m.; 4H aromatiques); 7,45 à 7,30 (m.; 6H aromatiques); 6,54 à 5,05 (m.; 6H oléfiniques); 4,75 à 4,50 (m.; H_e ; CH_2OTHP et CH_2H); 4,43 à 3,10 (m.; H_e ; CH_2OTHP et CH_2H); 2,75 à 1,15 (m.; 16H; CH_2); 1,10 (s.; tBu); 0,93 (t.*; CH_3).



A 100 mg (0,18 mMoles) du triène 77 précédent en solution dans 1 cm³ de méthanol anhydre, on ajoute 5 mg d'acide paratoluènesulfonique monohydraté.

Après 20 heures de réaction sous azote à température ambiante, le mélange est dilué avec de l'éther (20 cm³) puis lavé deux fois avec de l'eau. La phase organique est séchée (Na₂SO₄) puis les solvants sont distillés sous vide, on obtient 80 mg d'une huile incolore contenant essentiellement le triène 15, caractérisé uniquement à l'aide de la R.M.N. par comparaison avec un spectre fourni par le Dr. ROKACH; 15 s'est en effet révélé très instable et tous essais de purification par chromatographie sur Florisil n'ont abouti qu'à une dégradation complète de la molécule.

R.M.N. (CDCl₃, δ) : 7,75 à 7,52 (m.; 4H aromatiques); 7,40 à 7,23 (m.; 6H aromatiques); 6,50 à 4,99 (m.; 6H oléfiniques); 4,22 à 4,03 (m.; H_e et CH₂OH); 3,50 (OH); 2,60 à 1,05 (m.; 10H; CH₂); 1,03 (s.; tBu); 0,86 (t.*; CH₃).

Bibliographie

- (1) Les complexes cyclohexadiéniques correspondants ont été largement utilisés par Pearson et par Birch. Voir notamment : A.J. PEARSON, Acc. Chem. Res., 13, 463 (1980) et Trans. Met. Chem., 6, 67 (1981); A.J. BIRCH et coll., Tetrahedron, 37, suppl. 9, 289 (1981).
- (2) "The Organic Chemistry of Iron" par E.A. KOERNER Von GUSTORF, F.W. GREVELS et I. FISCHLER, Academic Press, N.Y., Vol. I (1978) et Vol. II (1981).
- (3) H. REIHLEN, A. GRUHL, G. Von HESSLING et O. PFRENGLE, Ann. Chem., 482, 161 (1930).
- (4) G.R. KNOX et I.G. THOM, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 373 (1981).
- (5) A. MONPERT, J. MARTELLI, R. GREE et R. CARRIE, Tetrahedron Lett., 22, 1961 (1981).
- (6) A. MONPERT, J. MARTELLI, R. GREE et R. CARRIE, Nouv. J. Chim., 7, 345 (1983).
- (7) M. FRANCK-NEUMANN, D. MARTINA, et M.P. HEITZ, Tetrahedron Lett., 23, 3493 (1982).
- (8) Y. GUINDON, R. ZAMBONI, C. K. LU et J. ROKACH, Tetrahedron Lett., 23, 733 (1982) ; R. ZAMBONI et J. ROKACH, Tetrahedron Lett., 23, 2631 (1982).
- (9) R. GREE, M. LAABASSI, P. MOSSET et R. CARRIE, Tetrahedron Lett., 25, 3693 (1984).
- (10) J.E. MAHLER et R. PETTIT, J. Am. Chem. Soc., 85, 3955 (1963).
N.A. CLINTON et C.P. LILLYA, J. Am. Chem. Soc., 92, 3058 (1970).
- (11) P.E. RILEY et R.E. DAVIS, Acta Cryst., B32, 381 (1976).
- (12) M.P. HEITZ, Thèse de Doctorat, Université de Strasbourg (1983).
- (13) B. WEIDMANN et D. SEEBACH, Angew. Chem. Int. Ed., 22, 31 (1983).

- (14) M. LAABASSI, Thèse de Doctorat de 3ème Cycle, Rennes (en cours).
- (15) E.J. COREY, Y. ARAI et C. MIOSKOWSKI, J. Am. Chem. Soc., 101, 6748 (1979).
- (16) C.A. BROWN et V.K. AHUJA, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 553 (1973).
- (17) J. ROKACH, Y. GIRARD, Y. GUINDON, J.G. ATKINSON, M. LARUE, R.N. YOUNG, P. MASSON et G. HOLME, Tetrahedron Lett., 21, 1485 (1980) et J. Lipid. Res., 905 (1980).
- (18) N. COHEN, B.L. BANNER, R.J. LOPRESTI, F. WONG, M. ROSENBERGER, Y.Y. LIU, E. THOM et A.A. LIEBMAN, J. Am. Chem. Soc., 105, 3661 (1983).
- (19) F. DUBOUDIN, Ph. CAZEAU, F. MOULINES et O. LAPORTE, Synthesis, 212 (1982).
- (20) E.J. COREY et D. SEEBACH, J. Org. Chem., 31, 4097 (1966).
- (21) S. YAMAGIWA, N. HOSHI, H. SATO, H. KOSUGI et H. UDA, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 214 (1978).
- (22) W.A. ROUSH et S.E. HALL, J. Am. Chem. Soc., 103, 5200 (1981).
- (23) J. KESSABI, Thèse de Doctorat de 3ème Cycle, Rennes (en cours).
- (24) F. BARBOT, Bull. Soc. Chim. Fr., II, 83 (1984) et réf. citées.
- (25) R.C. LAROCK et M.S. CHOW, Tetrahedron Lett., 25, 2725 (1984).
- (26) A. MONPERT, Thèse de Docteur Ingénieur, Rennes (Juillet 1983).
- (27) W.C. STILL, M. KAHN et A. MITRA, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978).
- (28) Y. ETIENNE, Compt. Rend., 235, 966 (1952).
- (29) J.B. CLOKE et O. AYERS, J. Am. Chem. Soc., 56, 2144 (1934).
- (30) D.J. GOLDSMITH, E. KENNEDY et R.G. CAMPBELL, J. Org. Chem., 40, 3571 (1975).
- (31) E. VEDEJS, M.J. ARNOST et J.P. HAGEN, Ibid., 44, 3230 (1979).
- (32) J. COLONGE et R. GELIN, Bull. Soc. Chim. France, 797 (1954).

CHAPITRE II

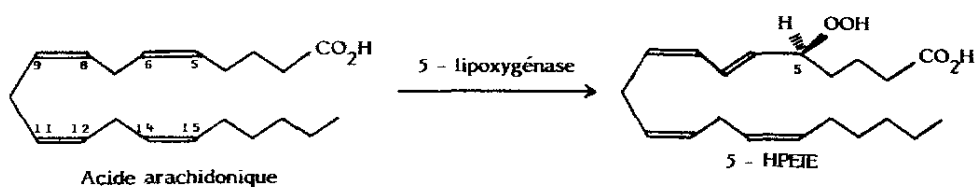
PREPARATION DE FORMYLTETRAENES. UTILISATION A LA SYNTHÈSE DE LEUCOTRIENES FONCTIONNALISES.

INTRODUCTION

La connaissance de la structure des leucotriènes d'une part et les hypothèses sur leur biosynthèse d'autre part ont permis un développement très important des recherches visant à établir des relations structure-activité et naturellement à découvrir des inhibiteurs de la 5-lipoxygénase ou des antagonistes de l'action des leucotriènes. Nous résumerons d'une manière succincte (et nécessairement sélective) les résultats de la littérature les plus significatifs. Différentes approches peuvent être envisagées.

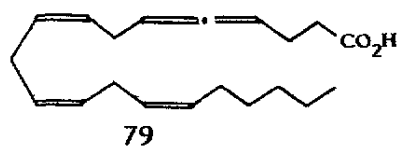
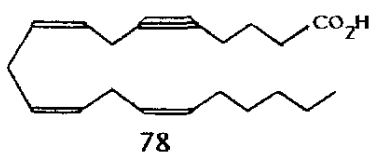
a) *Modification du squelette acide arachidonique*

La première étape de la biosynthèse étant la formation du 5-HPETE, une démarche logique en vue d'inhiber la voie de la 5-lipoxygénase consiste à modifier le squelette de l'acide arachidonique, notam-

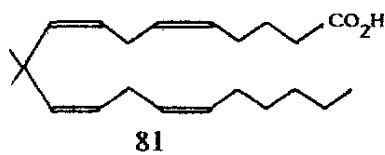
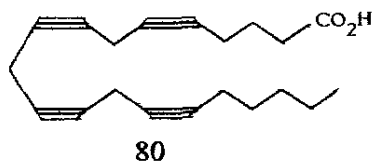


ment au niveau de la double liaison 5-6 ou du méthylène en 7 par exemple.

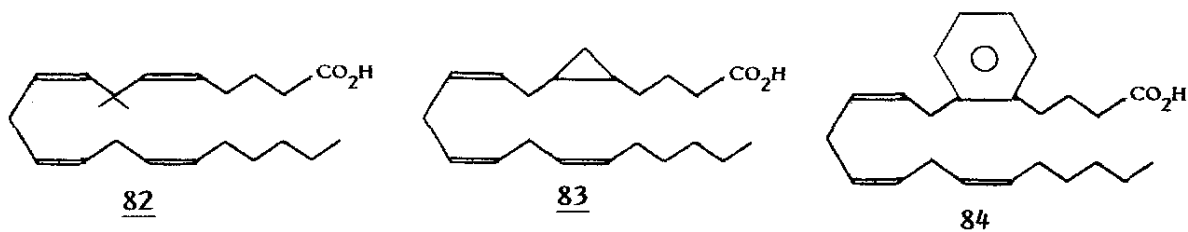
Corey et coll. ont ainsi préparé différents acétyléniques tels que 78 ⁽¹⁾ et l'allène 79 ⁽²⁾.



Ce dernier est un bon inhibiteur ($IC_{50} = 10 \mu M$) de la 5 lipoxygénase. Des dérivés polyacétyléniques ont également été préparés ; l'acide tetraynoïque 80 inhibe à la fois la 5-lipoxygénase et la cyclo-oxygénase ⁽³⁾.



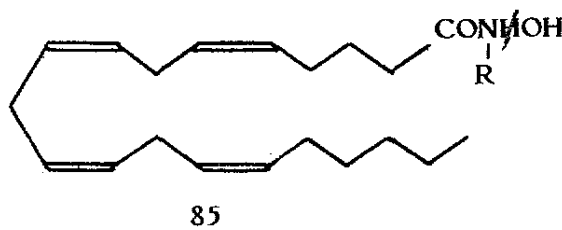
Les dérivés gem diméthylés en position 10 81 ou 7 82 *stimulent* l'activité de la 5-lipoxygénase ⁽⁴⁾ alors que les triènes correspondants



(saturation de la double liaison 14,15) sont des inhibiteurs assez faibles ($\sim 100 \mu\text{Mol}$) ⁽⁵⁾.

Le remplacement de la double liaison 5-6 par un cyclopropane 83 ⁽⁶⁾ ou par un noyau aromatique 84 ⁽⁴⁾ conduit à des inhibiteurs très faibles.

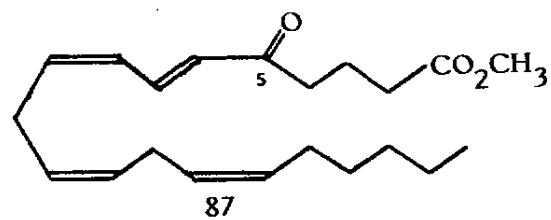
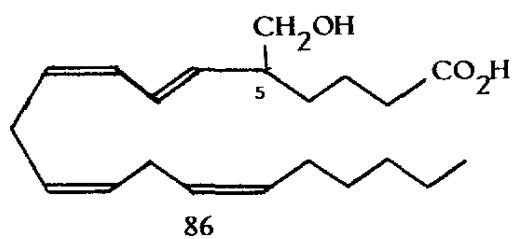
Très récemment Corey et coll., en s'appuyant sur l'hypothèse de la présence de Fer (III) dans la 5-lipoxygénase, ont préparé les acides hydroxamiques 85 ⁽⁷⁾. Ceux-ci, et notamment le composé avec $R = \text{CH}_3$



($\text{IC}_{50} = 0,03 \mu\text{M}$) se sont révélés des inhibiteurs extrêmement puissants.

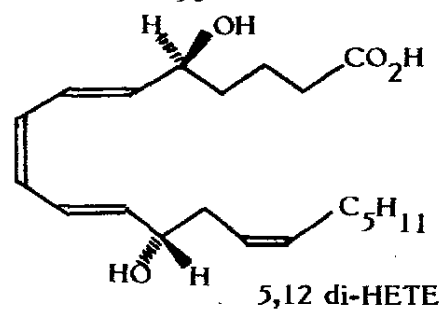
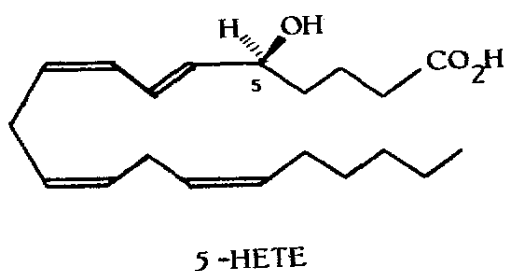
b) Dérivés modifiés, de type 5-HPETE ou 5-HETE

Le 5-HPETE étant le premier intermédiaire de la biosynthèse on peut naturellement envisager la préparation d'analogues structuraux. Il est intéressant de constater que peu de travaux ont été effectués dans ce domaine. L'équipe de Toda a préparé l'analogue carboné 86 ⁽⁶⁾



qui s'est révélé un inhibiteur assez faible ($IC_{50} = 100 \mu M$). La cétone 87 inhibe également la 5-lipoxygénase ($IC_{50} = 20 \mu M$)⁽⁶⁾.

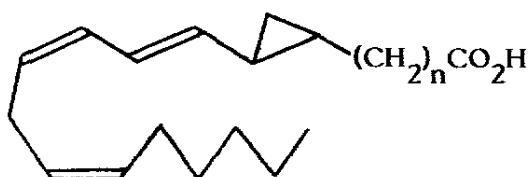
Il est intéressant enfin de noter que le 5-HETE et le 5,12 di-HETE sont eux-mêmes des inhibiteurs puissants ($IC_{50} \sim 2 \mu M$) de la 5-li



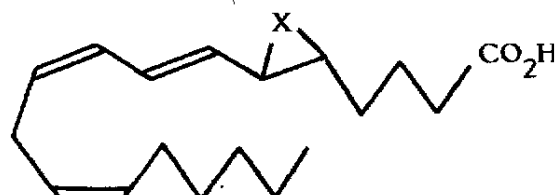
poxygénase ⁽⁶⁾, ce qui montre bien la nature très complexe des mécanismes mis en jeu.

c) Dérivés de type leucotriène A_4 modifié

Différentes modifications ont été apportées au niveau du LTA_4 : remplacement de l'époxyde (très fragile) et variation au niveau de la longueur de chaîne acide.



a $n = 1$
b $n = 3$
c $n = 4$



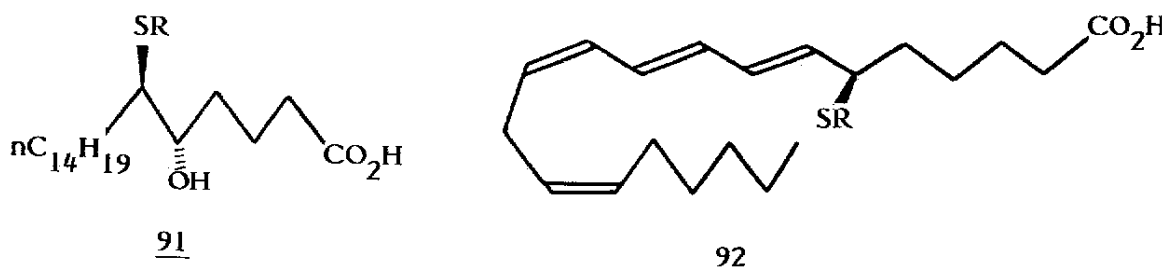
89 $X = S$
90 $X = NH$

Le cyclopropane 88b ⁽⁶⁾⁽⁸⁾ est un bon inhibiteur sélectif de la 5-lipoxygénase ($IC_{50} = 3 \mu M$) et il est intéressant de noter l'étude en fonction de la longueur de la chaîne: l'allongement d'un carbone (88c, $IC_{50} = 20 \mu M$) ou le raccourcissement de la chaîne de deux carbones (88a, $IC_{50} = 28 \mu M$) ont des effets assez minimes sur l'activité biologique ⁽⁶⁾.

Le thiirane correspondant 89 présente une activité moyenne ($IC_{50} = 65 \mu M$) ⁽¹⁾. L'aziridine 90a a également été synthétisée ⁽⁹⁾ mais ses propriétés biologiques n'ont pas, à notre connaissance, été rapportées.

d) Modifications au niveau des leucotriènes C_4D_4 et E_4

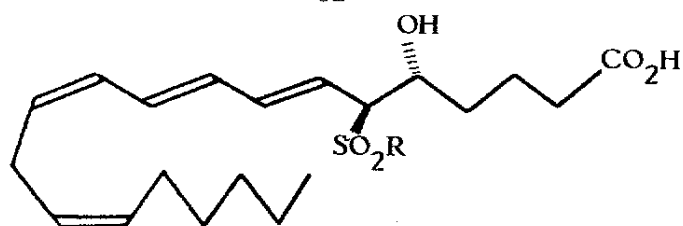
De nombreuses études ont été réalisées au niveau du LTC_4 pour effectuer des relations structure-activité.



Le dérivé complètement saturé 91 a été préparé ⁽¹⁰⁾ ; c'est un agoniste faible du LTC_4 , montrant ainsi que la présence de doubles liaisons (au moins certaines d'entre elles) est nécessaire à l'activité biologique.

Le désoxy- LTD_4 92 a été synthétisé par Corey et coll. ⁽¹¹⁾ ; celui-ci a moins de 1 % de l'activité biologique du LTD_4 ce qui montre l'importance de la fonction hydroxyle.

Les sulfones correspondantes 93 ont une activité biologique très proche de celle du LTC_4 , LTD_4 ou LTE_4 ⁽¹²⁾.

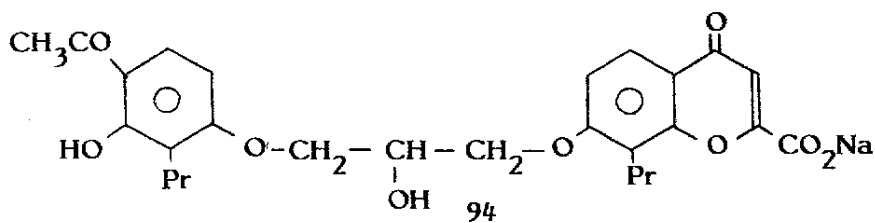


93

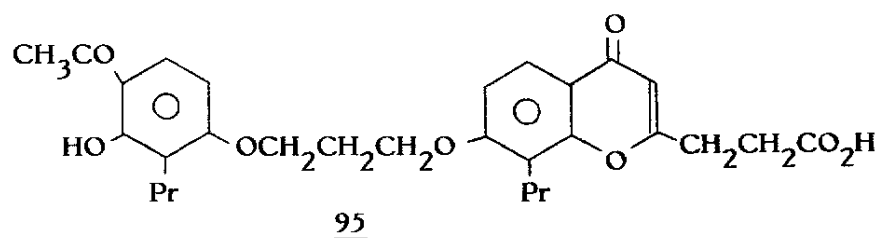
Une étude très importante (39 analogues synthétisés) de Corey, Austen et coll.⁽¹³⁾ a permis de mieux définir les conditions requises au niveau du LTC₄ et de ses analogues pour avoir une *activité de contraction* vis à vis du parenchyme pulmonaire ou de l'iléon du cobaye. Ont été étudiés notamment la position du groupe thioéther, la longueur de la chaîne hydrophile, le nombre et la stéréochimie des doubles liaisons, les substitutions le long de la chaîne peptidique. Il est intéressant de noter que tous ces analogues ont une activité plus faible que le LTC₄ et qu'il n'est pas fait mention d'activité *antagoniste* dans cette série.

e) Composés de structures différentes

Les dérivés mentionnés aux paragraphes précédents sont, pour certains d'entre eux au moins, des *inhibiteurs* de la 5-lipoxygénase. Il est connu depuis assez longtemps que le composé 94 (connu sous le nom de FPL 55712 de Fisons Pharmaceutical laboratories) est un *antagoniste* très puissant de l'action du SRS⁽¹⁴⁾. Son instabilité in vivo en particu-

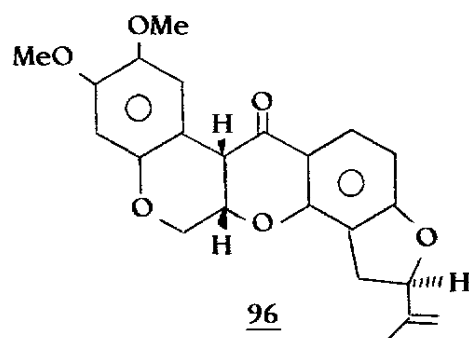


lier empêche son utilisation thérapeutique. De nombreux dérivés de ce type ont été préparés ; c'est ainsi que le FPL 59257 95 est aussi un antagoniste sélectif, un peu moins puissant que le précédent, mais



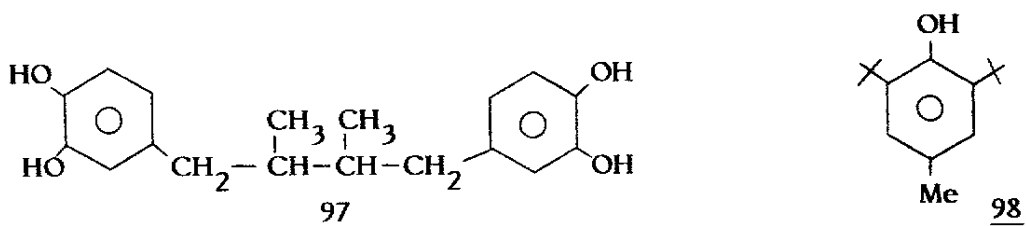
avec une action plus durable ⁽¹⁴⁾.

La roténone 96 et différents autres dérivés de cette famille sont également des antagonistes du SRS-A ⁽¹⁵⁾.

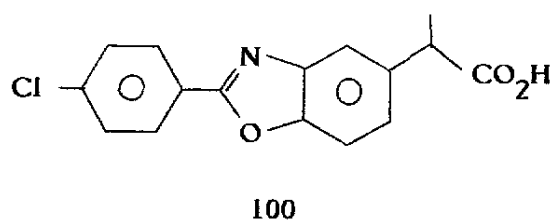
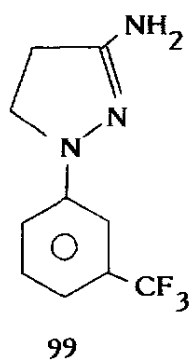


Comme inhibiteurs de la 5-lipoxygénase citons :

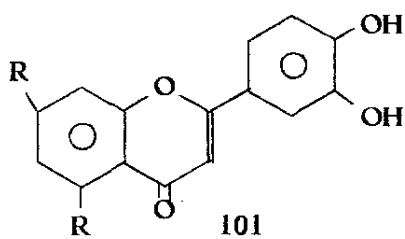
- des antioxydants comme l'acide nordihydroguaiarétique (NDGA) 97 ⁽¹⁶⁾, le BHT (2,6 ditertiobutyl 4-méthylphénol) 98 et l' α -tocophérol (vitamine E) ⁽¹⁷⁾.



- des antiinflammatoires non stéroïdiens comme le BW-755C 99 ($IC_{50} = 8,7-21,8 \mu M$ ⁽¹⁸⁾ ou $60 \mu M$ ⁽¹⁹⁾) et le benoxaprofène 100 ($IC_{50} \sim 100 \mu M$ ⁽²⁰⁾).

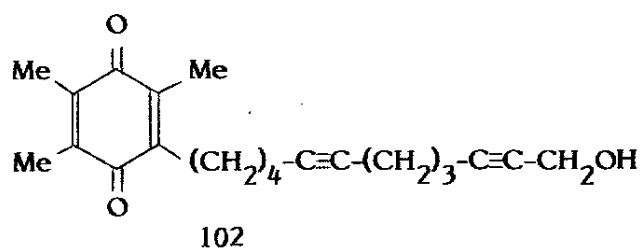


- des flavonoïdes comme 101a ($IC_{50} = 30 \mu M$) et 101b ($IC_{50} = 33 \mu M$)⁽²¹⁾



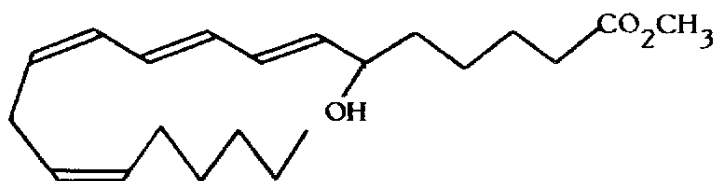
a : R = OH
b : R = H

- des quinones polyinsaturées, telles que 102 (AA 861, $IC_{50} = 0,8 \mu M$). Celles-ci sont des inhibiteurs puissants mais également sélectifs



de la 5-lipoxygénase⁽²²⁾.

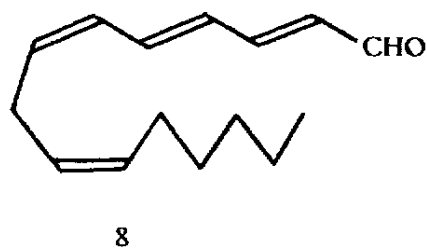
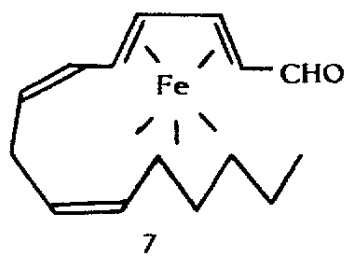
Nous avons choisi pour notre part la synthèse de molécules ayant conservé la chaîne hydrocarbonée lipophile et possédant un OH en α du système triénique ; la chaîne fonctionnelle devant pouvoir être modulée en modifiant soit la longueur de la chaîne, soit la nature des groupes fonctionnels. A notre connaissance, un seul composé de ce type 103 a été décrit par Corey et Hoover en 1982⁽¹¹⁾ et ses éventuelles



103

propriétés biologiques n'ont pas été mentionnées.

Nous décrirons dans un premier temps la synthèse du tétraène aldéhyde 8 puis la préparation de quelques leucotriènes fournis pour des tests biologiques. Nous étudierons ensuite la synthèse et les premiers



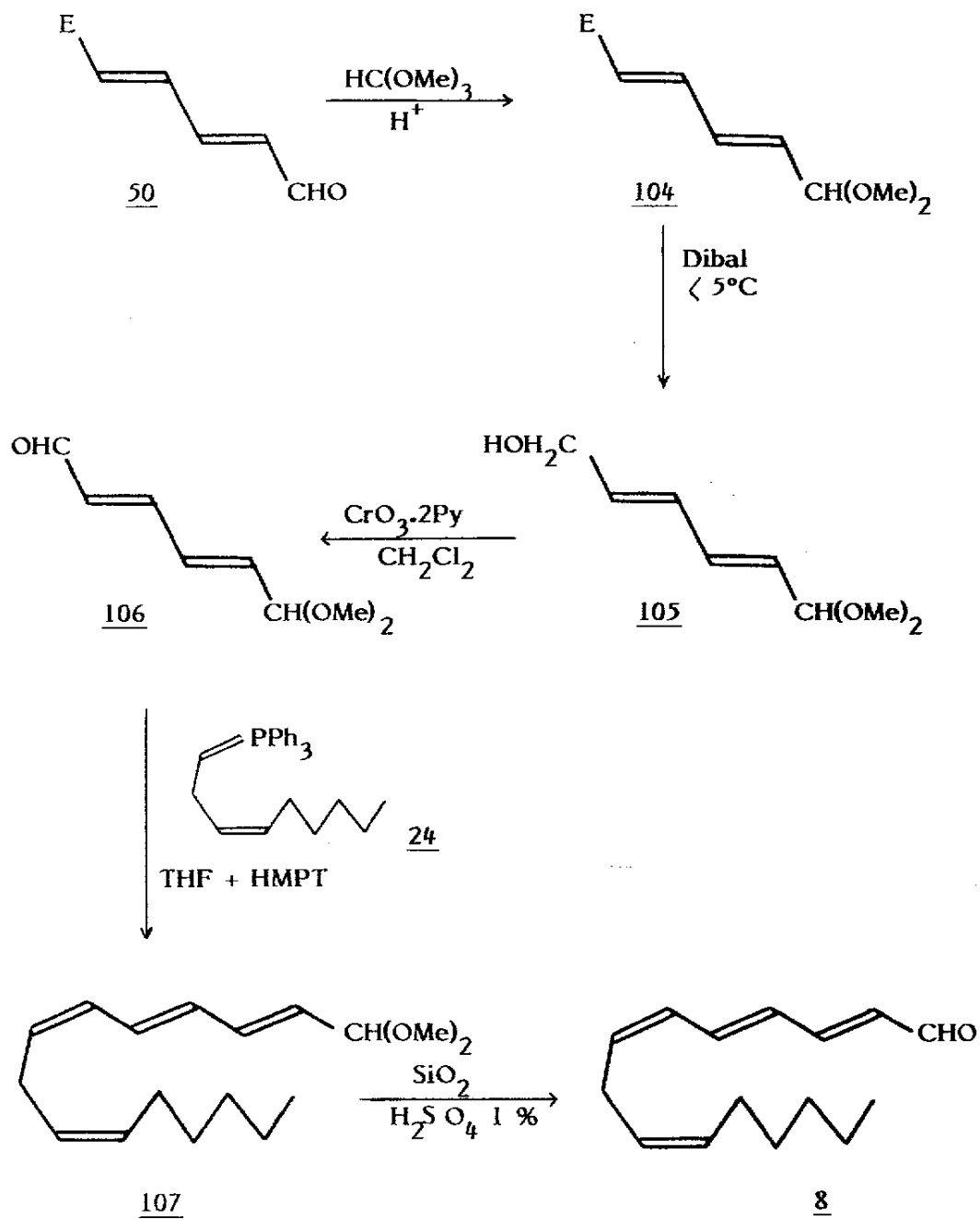
essais d'utilisation du complexe correspondant 7.

I - SYNTHÈSE ET RÉACTIONS DE L'ALDÉHYDE 8

1 - Synthèse de 8

Le principe de la synthèse est donné dans le schéma I. La réduction de l'ester diénique 104 par le Dibal ($t < 5^\circ$) donne (Rdt = 84 %) l'alcool 105 qui est ensuite oxydé par le réactif de Collins pour donner l'aldéhyde 106 (Rdt = 85 %). Celui-ci est alors couplé avec le phosphorane 24 pour conduire au tétraène acétal 107 ; la désacétalisation de ce dernier par la méthode de Conia ⁽²³⁾ (SiO_2 , H_2SO_4 à 1 %) conduit au tétraène recherché (Rdt = 85 % à partir de 106). Tous ces composés ont des caractéristiques spectroscopiques (cf. partie expérimentale)

Schéma I

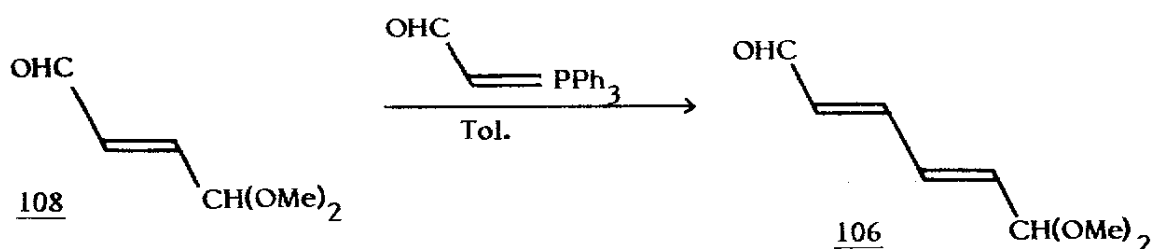


en accord avec les structures indiquées. On note par exemple au niveau des diènes 104 et 106 les deux doubles liaisons E ($J = 15$ Hz). Comme pour la synthèse du composé modèle 14 un seul isomère a été caractérisé lors de la réaction de Wittig. Nous lui avons attribué une stéréochimie Z ; cette attribution est confirmée par l'analyse du spectre de RMN (250 MHz) d'un leucotriène préparé à partir de 8 (composé 109) selon une méthode décrite dans la suite de l'exposé.

Le tétraène acétal 107 présente une bonne stabilité et peut être conservé sans dégradation importante plusieurs mois sous atmosphère inerte à -15° . L'aldéhyde 8 est par contre nettement plus instable et polymérise après quelques semaines au réfrigérateur.

Remarque :

Le monoacétal de l'aldéhyde fumarique 108 est un intermédiaire clé dans la synthèse du diène 50 ⁽²⁴⁾. La réaction de 108 avec le formyl

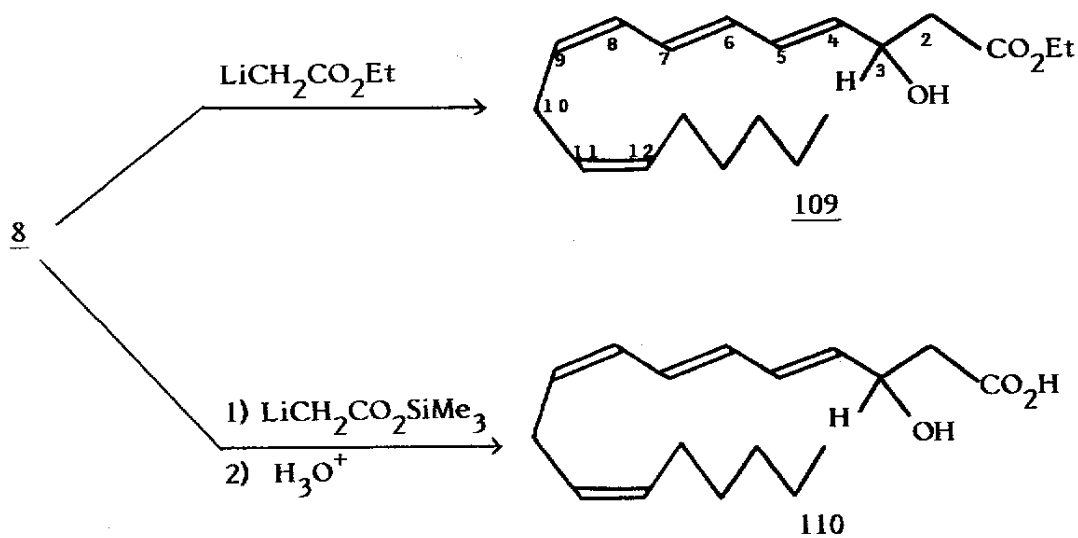


méthylène triphénylphosphorane dans le toluène à reflux conduit bien (Rendement de l'ordre de 65 %) au diène 106 mais celui-ci n'est pas assez pur (présence de triène notamment) pour être utilisé dans les réactions ultérieures. La purification de 106 à l'aide de la chromatographie sur gel de silice s'est révélée en outre difficile. Pour cette raison, la méthode de synthèse décrite dans le schéma I est nettement préférable.

2 - Réactions avec les lithiens dérivés d'esters acétiques

Le lithioacétate d'éthyle ⁽²⁵⁾ réagit avec l'aldéhyde 8 dans le THF à -80° pour conduire d'une manière pratiquement quantitative

(contrôle RMN) au β -hydroxyester 109. Ce dernier peut être purifié sur Florisil ou sur silice non activée.



La chromatographie sur acide silicique s'effectue avec des rendements peu reproductibles (5 à 60 %). Les caractéristiques de RMN ^1H (250 MHz) de 109 sont parfaitement en accord avec les données de la littérature sur les leucotriènes ⁽²⁶⁾. On note, en particulier, les couplages J_{45} et $J_{67} \approx 15$ Hz et le couplage J_{89} de 10,9 Hz.

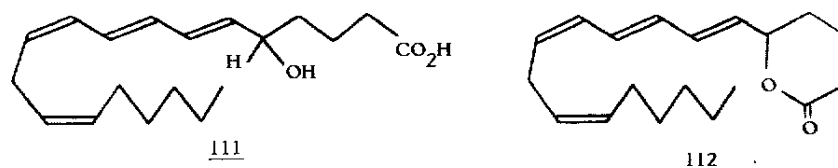
La réaction du lithien de l'acétate de triméthylsilanol suivie d'une hydrolyse acide conduit au β -hydroxyacide 110. Après extraction des produits non acides (Me_3SiOH notamment) l'acide 110 est isolé : ses caractéristiques de RMN ^1H sont quasiment identiques à celles de l'ester 101. Tous nos essais de purification de 110 ont échoué que ce soit sur Florisil ou sur silice silanisée. Le sel de sodium de 110 (préparé par saponification de 109) a été purifié par chromatographie liquide sous pression en phase inverse (HPLC)^{*} : colonne semi préparative : Waters BON C_{18} (7,5 x 30). Eluant : Eau - Méthanol 1/1 ; pH = 6,5 ajusté par un tampon $\text{NH}_4\text{OH} - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$.

* Nous remercions très vivement le Dr. C. Mioskowski pour ce travail effectué au laboratoire de Chimie organique de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Strasbourg.

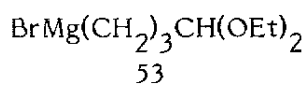
Les tests effectués aux laboratoires Fournier n'ont montré aucune activité anti SRS-A pour ce sel d'hydroxyacide à courte chaîne en C₁₇.

3 - Réaction avec le magnésien de l'acétal du bromo-4 butyraldéhyde

La synthèse d'analogues ayant une chaîne plus longue en C₁₉ ou C₂₀, pour se rapprocher des leucotriènes eux-mêmes, constituait l'un des objectifs essentiels de notre travail. L'hydroxyacide 111 ou la lactone correspondante 112 semblaient à cet égard particulièrement



intéressants. Pour effectuer cette synthèse, le magnésien acétal 53



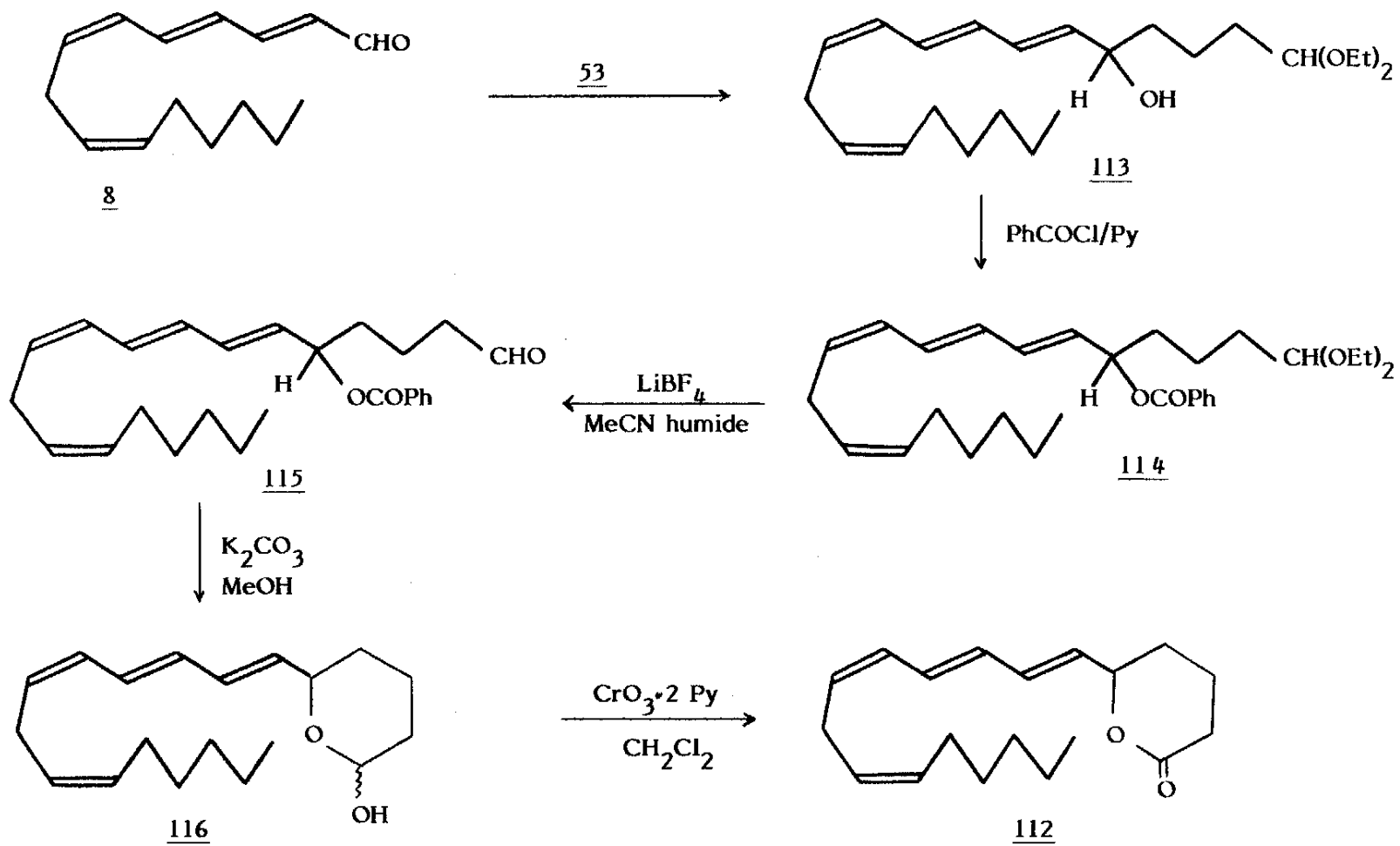
a été utilisé pour deux raisons essentielles :

- Il a été montré au chapitre précédent que ce magnésien présente une réactivité convenable.
- Il introduit en position terminale de la chaîne une fonction aldéhyde qui est un précurseur potentiel, non seulement d'acide, mais également de nombreuses autres fonctions.

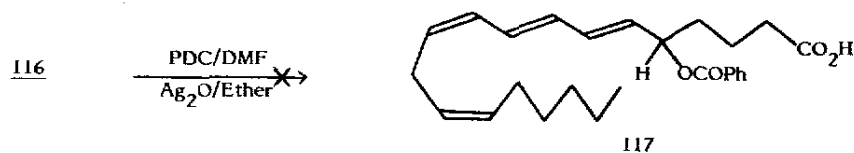
Le schéma II donne le principe de la synthèse du composé lactonique 112. Le magnésien 53 réagit avec l'aldéhyde 8 en solution dans le THF à 0° pour conduire (Rdt = 40 %) à l'hydroxyacétal 113. La fonction alcool est protégée sous forme de benzoate 114*. Ce dernier est alors désacétalisé par le tétrafluoroborate de lithium dans l'acétonitrile

* Les essais de désacétalisation de l'hydroxyacétal 105 ($\text{HCO}_2\text{H}^{(28)}$) ou $\text{LiBF}_4^{(27)}$ dans l'acétonitrile humide ne conduisent pas à l'hydroxyaldéhyde recherché mais à des produits apolaires dont la structure n'a pas été établie.

Schéma II



contenant 2 % d'eau ⁽²⁷⁾, pour conduire à l'aldéhyde 115. Ces trois composés 113 à 115 ont été purifiés par flash-chromatographie sur Florisil. Les essais d'oxydation directe de 115 en benzoate acide 117,

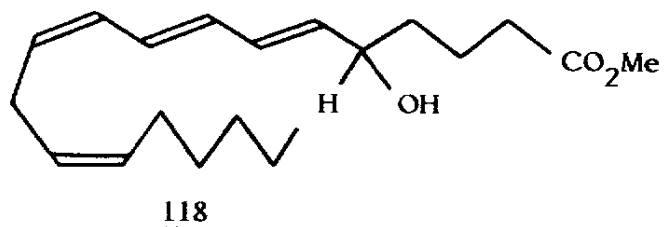


par le PDC dans le DMF ou par l'oxyde d'argent dans l'éther, ont été négatifs : on observe une dégradation progressive de l'aldéhyde dans ces conditions.

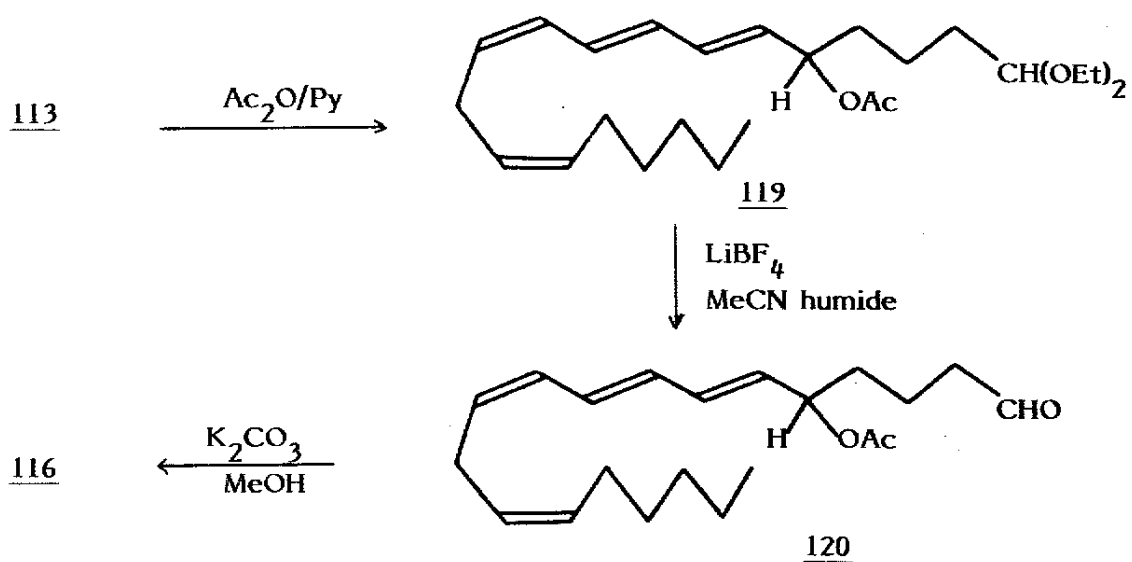
La déprotection de l'alcool par le carbonate de potassium dans le méthanol conduit à l'hémiacétal 116 accompagné de benzoate de méthyle qui a été partiellement séparé par flash-chromatographie sur Florisil. La forme ouverte hydroxyaldéhyde de 116 n'est pas détectable en RMN. L'oxydation de cet hémiacétal par le réactif de Collins dans le dichlorométhane (2 mn à température ambiante) conduit (Rdt = 33 %) à la lactone recherchée 112^{*} qui a été purifiée par flash-chromatographie sur Florisil. Tous ces composés ont des caractéristiques spectroscopiques (cf partie expérimentale) en accord avec les structures proposées. On observe notamment en RMN ¹H, pour chaque composé, un triplet large vers 2,9 ppm caractéristique d'un CH₂ en position bisallylique. On note également le massif (2H, protons cycliques en α du CHOH) à 2,15 ppm dans le lactol 116 passant à 2,50 ppm dans la lactone correspondante 112. Les spectres de RMN (enregistrés à 80 MHz) ne permettent pas une analyse du système des protons oléfiniques ; nous avons admis, par analogie avec le cas précédent, que la configuration des doubles liaisons était conservée lors de ces réactions.

La structure de la lactone 112 a été enfin confirmée par ouverture au moyen du méthanol en présence de triéthylamine pour conduire à l'hydroxyester méthylique 118 (RMN ¹H : CO₂Me à 3,63 ppm).

* Au cours de cette réaction, on observe la disparition du benzoate de méthyle restant.



La même séquence a été réalisée en utilisant l'acétate comme groupe protecteur de la fonction alcool (composés 119 et 120).



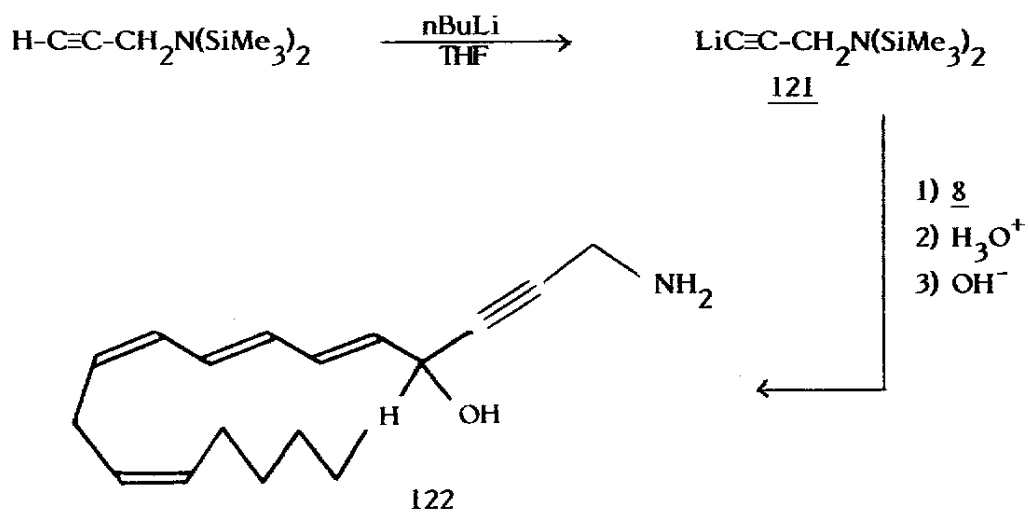
Elle n'a pas permis d'améliorer sensiblement les rendements des réactions ; elle facilite néanmoins la purification de l'hémiacétal 116 (formation d'acétate de méthyle volatil).

Les tests biologiques effectués sur la lactone 112 n'ont montré aucune activité anti-SRS-A.

4 - Réaction du lithien 121

L'introduction d'une fonction amine primaire à la place de l'acide en position 1 du leucotriène présentait un intérêt certain sur le plan des relations structure-activité.

Le lithien de la N,N-bis (triméthylsilyl) propargylamine* en solution dans le THF à -80° réagit avec l'aldéhyde 8 pour conduire, après hydrolyse acide à l'aminoalcool attendu 122. Ce dernier accompagné de Me₃SiOH a été caractérisé à l'aide de la RMN mais tous nos essais de purification ont échoué : les techniques classiques d'extraction des produits apolaires en milieu acide puis libération de l'amine en milieu basique ne sont pas utilisables dans ce cas en raison de la forma-

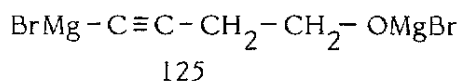
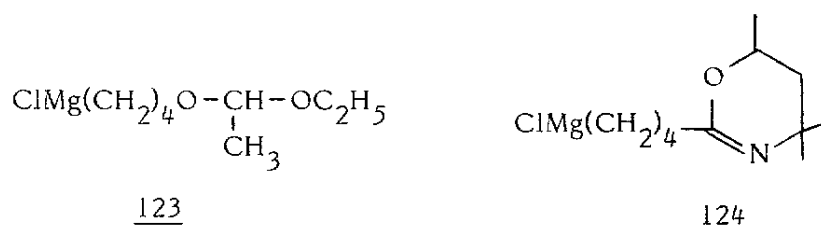


tion d'émulsions très stables ; tous les essais de chromatographie (SiO₂, florisil...) n'ont abouti qu'à une décomposition complète de 122.

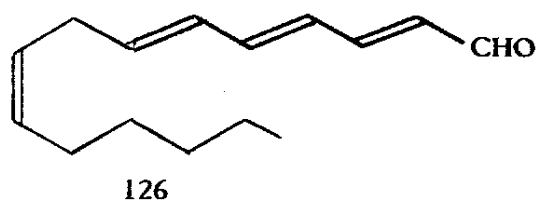
5 - Essais négatifs de réaction avec d'autres organométalliques.

Les organomagnésiens 123, 124, et 125 ne s'additionnent pas au tétraène aldéhyde 8. Dans ces trois cas, on observe une isomérisation

* Nous remercions le Docteur Joël Moreau pour nous avoir fourni un échantillon de cette amine.

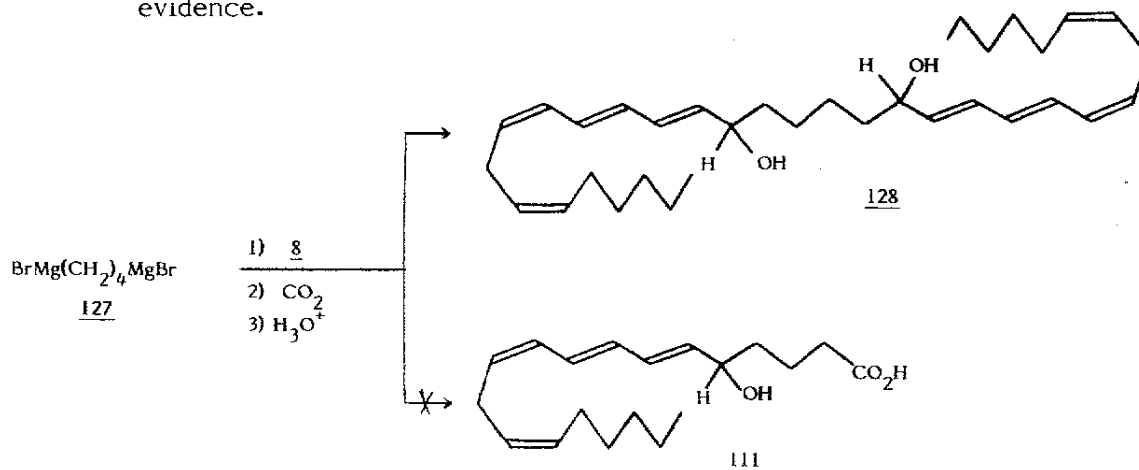


partielle en un autre aldéhyde (caractérisé notamment par un signal CHO à 9,56 ppm) et qui pourrait être 126, isomère E au niveau de la troisième double liaison du système triénique. De



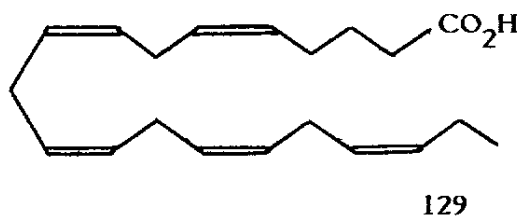
telles isomérisations ont été indiquées par Corey et coll. lors de la dernière étape de la synthèse du LTC₄⁽³⁰⁾ (saponification à l'aide de l'hydroxyde de lithium).

La réaction du dimagnésien 127 en excès sur le tétraène aldéhyde 8 conduit, après addition de CO₂ et acidification à un composé auquel nous avons attribué la structure 128. On observe, en particulier en spectrométrie de masse, un ion [M-H₂O]⁺ à m/z = 476. Aucune trace de l'acide 111 n'a pu être mise en évidence.



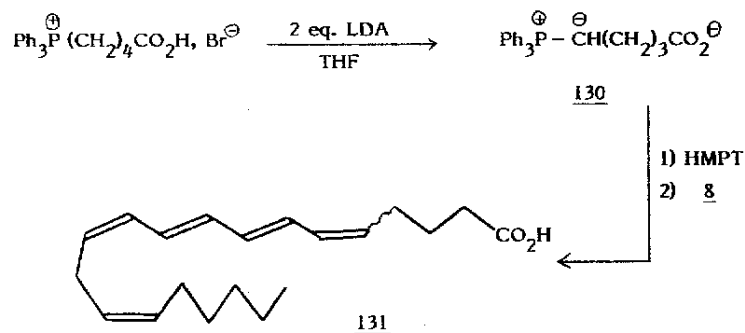
6 - Synthèse du pentaène acide 131

L'acide eicosapentaénoïque 129 est un composé dont l'intérêt biologique a été souligné dans la littérature ⁽³⁾⁽³¹⁾.



Il nous a donc semblé intéressant de préparer l'acide 131 qui est un isomère, de type leucotriène, de ce composé.

Cet acide est obtenu par réaction du phosphoranne 130 sur l'aldéhyde 8 en solution dans un mélange THF + HMPT.



Cet acide s'est révélé particulièrement instable et délicat à purifier (autoxydation rapide à l'air, formation de polymères). Une bonne prépurification a pu être réalisée par flash-chromatographie sur Florisil* (Rdt = 40-45 % par rapport à 8). L'acide 131 est ensuite obtenu par cristallisation dans l'éther ou le mélange éther + n-hexane 1/1 vers -50° (131, F = 57-8°, Rdt = 30 %). Une

* L'utilisation d'acide silicique conduit, comme dans les cas antérieurs, à des résultats peu reproductibles (Rdt = 5 à 40 %).

analyse par HPLC en phase inverse* [colonne C_{18} ; (10 μ m) avec élution au mélange eau-méthanol 44/56] montre qu'il s'agit d'un mélange de deux composés de temps de rétention très voisins. Il s'agit vraisemblablement des deux isomères Z et E au niveau de la double liaison Δ^5 ; l'isomère le plus polaire étant nettement majoritaire.

L'ester méthylique 132 (obtenu par réaction de 131 avec le diazométhane) ne s'est pas révélé beaucoup plus stable lors d'essais de purification par chromatographie. Il a pu néanmoins être distillé au four tubulaire (195° sous 10^{-3} mm Hg) sans décomposition notable. Une analyse HPLC en phase inverse comme précédemment révèle la présence de deux isomères (proportion 59/41), qui n'ont pas été séparés. Les caractéristiques spectroscopiques de ces composés (cf. partie expérimentale) sont en accord avec les structures indiquées mais ne permettent pas de leur attribuer une stéréochimie.

Après saponification de 132, le sel de sodium de 131 a été purifié par HPLC** *quelques heures seulement* avant les tests biologiques. Ce sel présente une faible activité anti SRS-A.

II - SYNTHESE ET REACTIONS DU COMPLEXE 7

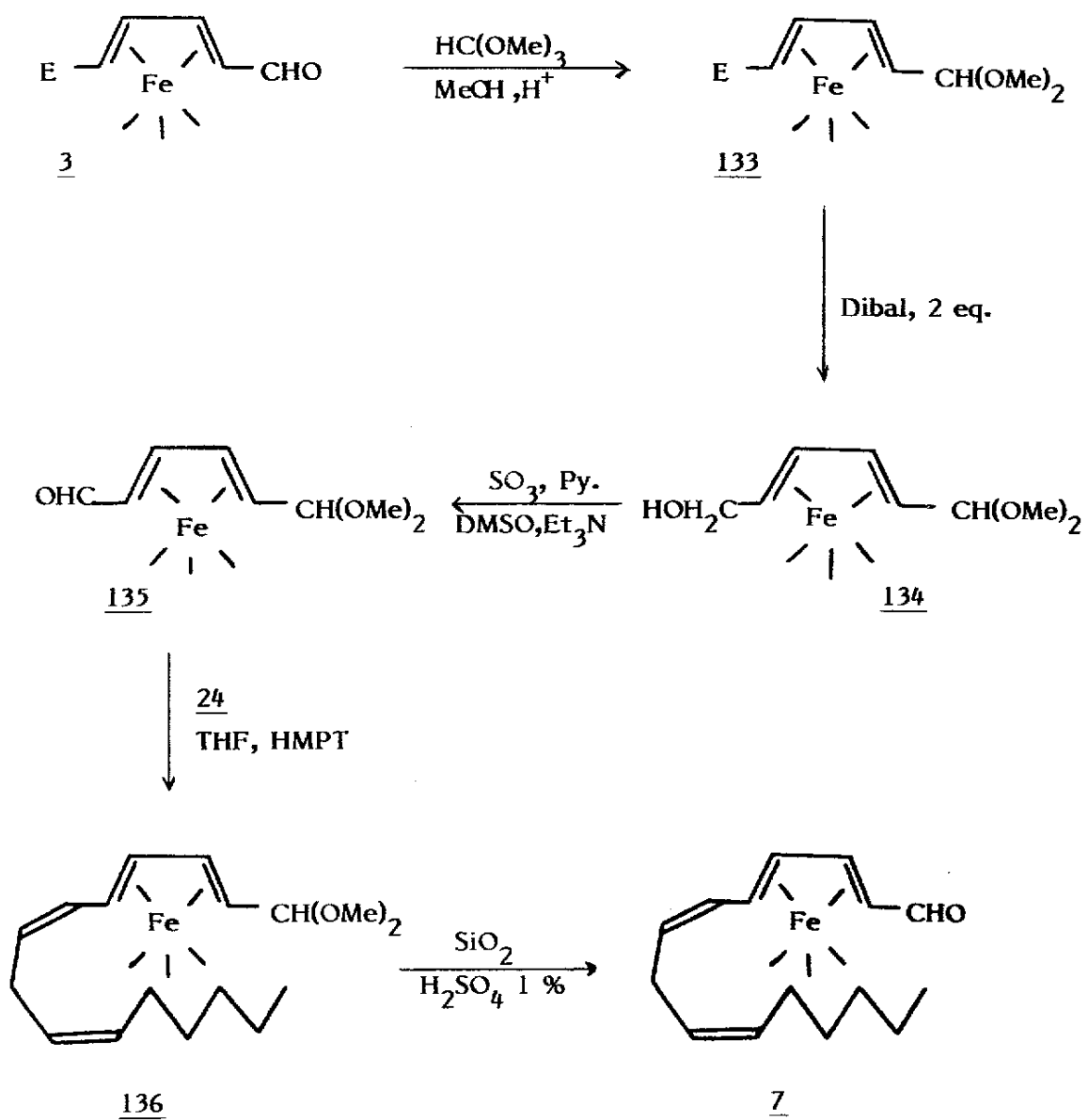
1 - Synthèse du complexe 7

Le schéma III résume les différentes étapes de cette synthèse effectuée à partir du complexe 3 afin de pouvoir l'étendre

* Nous remercions Melle Chardon (Service analytique des laboratoires Fournier) pour cette analyse.

** Nous remercions très vivement le Dr. C. Mioskowski pour ce travail effectué à Strasbourg. La chromatographie est effectuée dans les mêmes conditions que pour le sel de sodium de 110. Les tests ont été effectués sur le mélange (50/50) de deux isomères non séparables dans ces conditions de chromatographie.

Schéma III



ultérieurement en série chirale. Après protection de l'aldéhyde (Rdt = 95 %), l'ester du complexe 133 est réduit par deux équivalents de Dibal pour donner (Rdt = 95 %) l'alcool 134. L'étape suivante, transformation en aldéhyde 135, est plus délicate dans la mesure où il s'agit d'une réaction d'oxydation à réaliser en présence du motif butadiène-fer tricarbonyle. En accord avec une observation de Clinton et Lillya sur des composés voisins ⁽³²⁾, cette oxydation peut être réalisée par le PDC dans un mélange benzène-pyridine 2/1 : après chromatographie, on sépare l'aldéhyde 135 (Rdt = 52 %) du diène décomplexé correspondant 106 (14 %). Cette réaction d'oxydation a été améliorée en utilisant le complexe SO₃-pyridine dans un mélange THF, triéthylamine, DMSO ⁽³³⁾. L'aldéhyde 135 est alors obtenu, sans décomplexation notable, avec un rendement de 67 %.

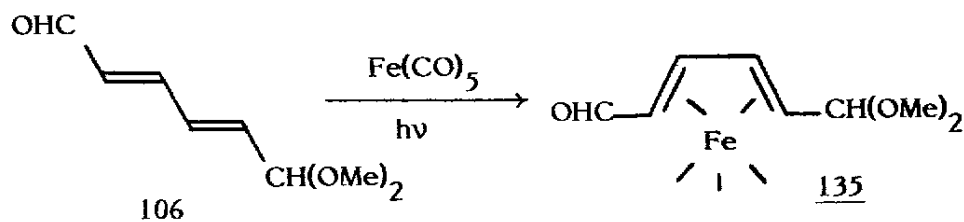
La transformation conduisant à 7 est effectuée comme précédemment en série non complexée : réaction de Wittig avec le phosphorane 24 puis désacétalisation donnant 7 (Rdt = 70 % par rapport à 135).

Les caractéristiques spectroscopiques de tous ces composés (cf. partie expérimentale) sont parfaitement en accord avec les structures indiquées. Un seul isomère est caractérisé lors de la réaction de Wittig de 24.

Remarques :

a) Les essais de réduction directe de 133 en aldéhyde en utilisant un équivalent de Dibal en solution dans l'hexane à -70° ont échoué : on obtient une faible quantité (~ 5 %) de l'aldéhyde 135, accompagné de 133 (23 %) et de 134 (72 %).

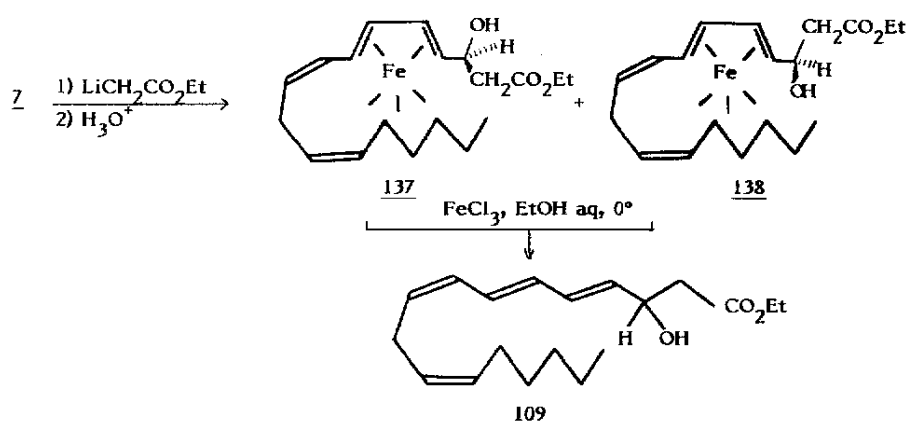
b) Le complexe 135 est facilement préparé à partir du diène correspondant (irradiation de 106 en solution dans le toluène, en présence de 1,1 eq. de Fe(CO)₅, Rdt = 90 %). Tous nos essais



de résolution de ce complexe par l'intermédiaire des oxazolidines chirales dérivées de l'éphédrine ont échoué contrairement au cas de 3. Aucun dérivé cristallisé n'a été obtenu à partir de 135.

2 - Réaction avec le lithioacétate d'éthyle

Le complexe 7 réagit avec le lithioacétate d'éthyle pour conduire (Rdt = 75 %) au mélange (88/12) des alcools 137 et 138 facilement séparés par chromatographie. Leurs caractéristiques spectroscopiques (cf. partie expérimentale) sont en accord avec



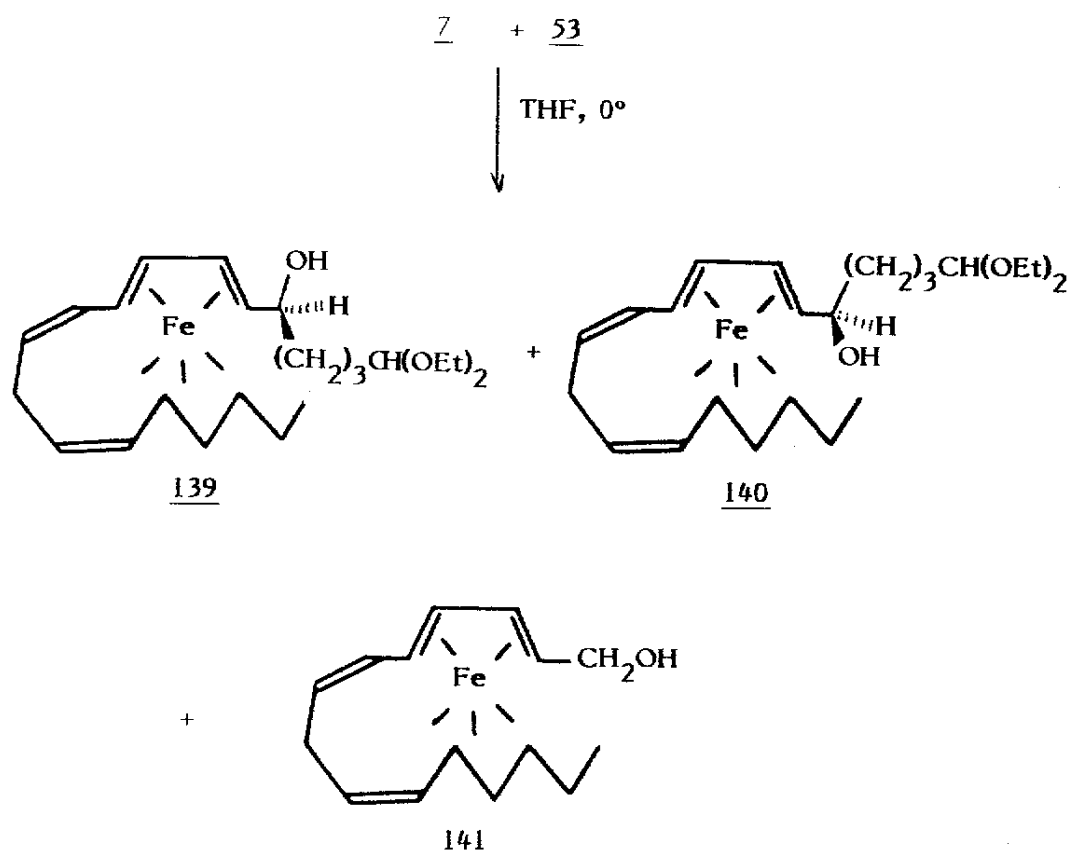
les structures proposées. Comme précédemment, nous avons attribué au composé majoritaire le plus polaire, la structure Ψ exo 137. La structure a été confirmée par décomplexation avec FeCl_3 * : chacun des isomères 131 et 132 conduit au leucotriène 109 (Rdt > 80%). Il est donc ainsi possible de corréliser dans ce cas la chimie du tétra-ène aldéhyde 8 et de son complexe 7 et d'envisager les synthèses

* L'utilisation de Ce^{4+} en solution alcoolique conduit dans ce cas à une dégradation complète du motif leucotriène.

de 109 en série optiquement active.

3 - Réaction avec le magnésien 53

L'aldéhyde 7 réagit avec le magnésien 53 pour conduire à un mélange de trois produits : les hydroxyacétals recherchés 139 et 140 (en proportion relative 2/1, Rdt global = 44 %) et l'alcool de réduction 141 (Rdt = 27 %).

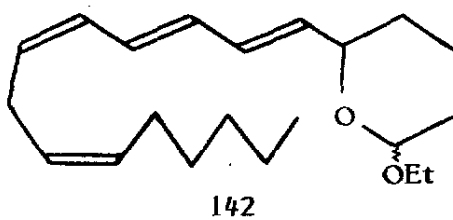


Ces différents produits ont été séparés par chromatographie sur gel de silice. L'alcool 141 est identique à un échantillon préparé par réduction (NaBH_4 , EtOH) de 7. Les caractéristiques de 139 et 140 sont en accord avec les structures indiquées. Par analogie avec les résultats antérieurs, nous avons attribué au composé

majoritaire, le plus polaire, la structure Ψ -exo 139.

La décomplexation de ces deux dérivés pose un problème délicat, qui n'a pu être résolu de manière satisfaisante jusqu'à présent : l'utilisation de Ce^{4+} dans MeOH conduit, dans le cas de 140 à une dégradation complète du leucotriène ; dans le cas de 139 on observe à l'aide de la RMN la présence du composé recherché ($\sim 30\%$) mais accompagné d'autres produits dont la structure n'a pas été établie.

L'utilisation de FeCl_3 dans l'éthanol à température ambiante, conduit (Rdt = 49 %) à un produit auquel nous avons attribué la structure 142, sur la base de ses propriétés spectroscopiques (cf. partie expérimentale), structure qui devra être confirmée ultérieurement.



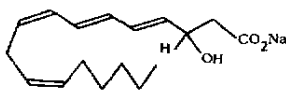
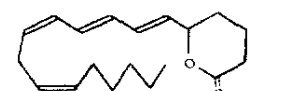
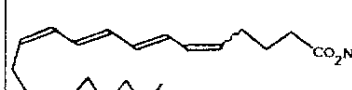
Des travaux complémentaires seront nécessaires pour résoudre le problème de la décomplexation dans ces cas plus difficiles.

En conclusion, cette approche selon la seconde voie s'avère très intéressante pour la synthèse des leucotriènes modifiés recherchés.

Des travaux complémentaires sont à effectuer pour compléter les résultats obtenus : synthèse de composés en C_{18} selon la même approche, préparation de composés possédant différents groupes fonctionnels en position 1 (alcool, amine, acide hydroxamique, nitrone par exemple). La transposition de ces résultats à la série des complexes nécessitera par ailleurs la mise au point de méthodes de décomplexation efficaces de dérivés de type 139 et 140.

On notera enfin la mise au point d'une bonne méthode d'oxydation des alcools complexes en aldéhydes correspondants : cette méthode a été mise à profit au laboratoire pour la synthèse stéréosélective de bis éthers diéniques ⁽³⁴⁾.

Tableau - Tests biologiques effectués sur les leucotriènes.

Formule	* Agrégation plaquettaire 10 ⁻⁴ M				** Agrégation PMN 10 ⁻⁴ M	*** Activité anti SRSA Ileón de Cobaye		**** Cascade A.A (10 ⁻⁵ M)					
	ADP	Coll	AA	Thromb		Préventif 5.10 ⁻⁵ M	Curatif 5.10 ⁻⁵ M	PGL ₂	PGF _{2α}	PGE ₂	HETE ₁	HETE ₂	AA
	0	0	0	0	0	0	0	-49%	-43%	-45%	-	-	-36 %
 112	0	0	0	0	0	0	0	+90%	+149%	+103%	+71%	+155%	+100%
	0	0	0	0	0	33 %	0	-25%	-30%	-39%	-	-	-10,3%

* L'agrégation plaquettaire est le phénomène primaire du processus de thrombose artérielle. La substance de référence utilisée est l'aspirine. Ce test a pour but de rechercher des substances anti-agrégants plaquettaires pouvant s'avérer antithrombotiques chez l'animal.

** Le LTB₄ est un agent proinflammatoire très puissant, le phénomène primaire est l'agrégation des polymorphonucléaires (PMN). Ce test a pour but de rechercher des antiinflammatoires potentiels.

*** Le SRS-A induit la contraction de l'iléon de cobaye. On étudie l'effet du produit soit en l'introduisant avant d'induire la contraction (activité préventive) soit après (activité curative). Le FPL 55 712 est la substance de référence. Ce test vise à la recherche de substances antiallergiques ou antiasthmiques potentielles.

**** On étudie ici l'effet d'une substance sur la cascade arachidonique dans les cellules musculaires lisses en culture ; l'objet de ce test est de regarder la sélectivité de l'effet de ce produit vis à vis des différentes enzymes impliquées dans le métabolisme de l'acide arachidonique.

Les résultats des tests biologiques effectués dans les laboratoires Fournier (Dijon) sont résumés dans le tableau ci-contre.

Le sel de sodium de l'hydroxyacide à courte chaîne 110 se révèle complètement inactif alors que la lactone 112 est un stimulant de la cascade arachidonique. Le sel de sodium du pentaène acide 131 présente une faible activité anti SRS-A mais n'a pas d'effet sur l'agrégation plaquettaire, contrairement à son isomère l'acide eicosapentaénoïque 129.

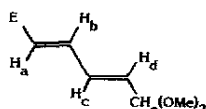
Ces trois composés ont été également soumis à des tests, in vitro, destinés à mettre en évidence une éventuelle activité sur le système immunitaire ; ils ne présentent pas d'activité dans ce domaine.

D'autres produits de ce type devront être préparés et soumis aux tests afin de mieux appréhender leurs propriétés biologiques.

Partie Expérimentale

I - SYNTHÈSE DU FORMYL TETRAÈNE 8.

1) Acétal 104



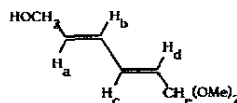
Un mélange de 7,0 g (50 mMoles) d'aldéhyde 50, 6,4 g (60 mMoles) d'orthoformiate de méthyle, 35 cm³ de CH₃OH anhydre et 175 mg de NH₄NO₃ est chauffé à reflux pendant 90 minutes. Après refroidissement, le mélange réactionnel brun obtenu est additionné d'une solution de Na₂CO₃ puis épuisé deux fois avec de l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées deux fois avec une solution de NaCl puis séchées (Na₂SO₄). Les solvants sont distillés sous vide et l'acétal 104 est purifié par distillation.

104 : 7,5 à 8 g; liquide incolore; Eb₁ = 85°; Rdt = 80 à 85%.

R.M.N. (CDCl₃, δ): 7,28 (d.d.; H_b; J_{ab} = 15,2; J_{bc} = 10,4); 6,50 (d.d; large; H_c; J_{cd} = 15,3; J_{ac} = 0,6; J_{ce} = 0,9); 5,98 (d.d.d.; H_d; J_{de} = 4,0; J_{ad} = 0,6); 5,95 (d. large; H_a); 4,91 (d.d.; H_e); 3,75 (s.; CO₂Me); 3,33 (s.; CH_e (OCH₃)₂).

Analyse C ₉ H ₁₄ O ₄	Calc.	C%	58,05	H	7,58
	Tr.		57,8		7,7

2) Alcool 105



A 3,72 g (20 mMoles) d'acétal 104 en solution dans 80 cm³ d'éther anhydre on ajoute goutte à goutte sous azote et sous agitation magnétique 30 cm³ d'une solution de Dibal à 25% dans le toluène (46 mMoles; 1,15 éq.).

La température doit être maintenue inférieure ou égale à 5° au cours de l'addition. 15 minutes après on ajoute de l'eau (80 cm³) (refroidir pour maintenir à T' < 20°) et l'agitation est poursuivie jusqu'à formation d'une abondante gelée blanche d'alumine. L'addition de 2 g de NaOH en pastilles permet d'obtenir une solution pratiquement limpide. La phase aqueuse est alors épuisée trois fois avec de l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution de NaCl saturée, puis séchées (Na₂SO₄).

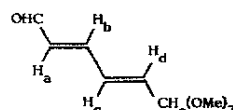
Après distillation sous vide des solvants, on obtient 2,67 g (Rdt = 84%) d'alcool 105 brut, pur en R.M.N. et qui est utilisé directement dans les réactions ultérieures. Il peut être distillé sous vide ($E_b_3 = 122^\circ$) mais cette distillation s'accompagne de pertes importantes ($\sim 65\%$) par polymérisation de 105.

105 I.R. (film, ν); 3400 (large, OH); 1658, 1623 (C = C).

R.M.N. (C_6D_6 ; δ) : 6,43 (d.d.d.; H_c $J_{cd} = 16,5$; $J_{cb} = 11,5$; $J_{ce} = 1,0$); 6,20 (d.d.t.; H_b ; $J_{ab} = 15,1$; $J_{b-CH_2} = 1,2$); 5,75 (d.d. large; H_d ; $J_{de} = 4,9$; $J_{ad} = 0,5$); 5,67 (d.t. large; H_a ; $J_{a-CH_2} = 4,8$); 4,79 (d.d.; H_a); 4,00 (d.d.; CH_2OH); 3,16 (s.; $(OCH_3)_2$); 2,85 (s.; large; OH).

Spectrométrie de masse : masse moléculaire calculée pour $C_8H_{14}O_3$: 158,094; trouvée : 158,094.

3) Aldéhyde 106



Dans un erlenmeyer de 1 litre on introduit 19 g (240 mmoles) de pyridine (fraîchement distillée, KOH) et 300 cm³ de CH_2Cl_2 purifié.* On ajoute ensuite sous forte agitation magnétique, par petites fractions et en 30 minutes environ, 12 g (120 mmoles) de CrO_3 sec et pulvérisé au mortier. Une coloration rouge très foncée se développe. Après 15 minutes d'agitation, le mélange est plongé dans un bain d'eau froide ($\sim 10^\circ$). L'alcool 105 (3,16 g; 20 mmoles) en solution dans 5 cm³ de CH_2Cl_2 purifié est additionné en une seule fois. On agite durant 15 minutes et le mélange réactionnel est filtré sur la silice, celle-ci étant rincée plusieurs fois avec ~~de l'éther~~ ^{additionné d'éther puis} ~~du CH_2Cl_2~~ . Après distillation sous vide (trompe à eau puis pompe) des solvants, l'aldéhyde 106 pratiquement pur (contrôle R.M.N.) (2,1 g; Rdt = 86%) est obtenu, il est utilisé directement pour l'étape suivante.

* Traitement avec H_2SO_4 , lavages H_2O puis Na_2CO_3 puis H_2O ; séchage ($CaCl_2$ et distillation sur P_2O_5 : Cf. "The Chemist's Companion" A.J. GORDON et R.A. FORD, John Wiley and Sons, N.Y. (1972), p. 434.

** Il faut reboucher immédiatement l'erlenmeyer après chaque addition car l'eau détruit le réactif de Collins.

(contrôle R.M.N.) 2,1 g (Rdt = 86%) est obtenu, il est utilisé directement dans l'étape suivante.

Un échantillon analytique a été obtenu par distillation au four tubulaire (température du four 102°; vide 0,1 mm Hg).

106. I.R. (film, ν) : 2720 (CH de CHO); 1678 (C=O); 1642, 1599 (C=C).

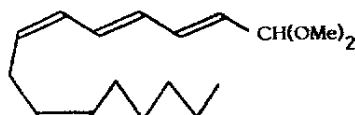
R.M.N. (CDCl_3 ; δ) : 9,60 (d.; CHO; $J = 7,7$); 7,14 (d.d.; H_b ; $J_{ab} = 15,0$; $J_{bc} = 10,2$); 6,63 (d.d.d.; H_c ; $J_{cd} = 15,0$; $J_{ce} = 1,0$); 6,19 (d.d.; H_a); 6,11 (d.d.; H_d ; $J_{de} = 4,0$); 4,94 (d.d.; H_e); 3,33 (s.; $(\text{OCH}_3)_2$).

Spectrométrie de masse : masse moléculaire calculée pour

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$: 156,079; trouvée : 156,079.

Analyse $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$	Calc.	C%	61,52	H%	7,74
	Tr.		61,1		7,8

4) Acétal 107



A 5,15 g (10 mmoles) de sel de phosphonium 25 dissous dans 80 cm^3 de THF anhydre, on additionne, sous azote et sous agitation magnétique à 0°, 6,3 cm^3 d'une solution de n-butyllithium 1,6 M dans l'hexane (10 mmoles). 15 minutes après la fin de cette addition, on ajoute à la solution orangée obtenue, en une seule fois, 28 cm^3 de HMPT anhydre, puis goutte à goutte une solution de 1,56 g (10 mmoles) d'aldéhyde 106 dans 8 cm^3 de THF anhydre; la solution vire au brun foncé. Après 20 minutes d'agitation à 0°, le mélange est additionné de 150 cm^3 d'eau. La phase aqueuse est épuisée trois fois avec 100 cm^3 d'éther. Les phases organiques réunies sont lavées quatre fois à l'eau puis séchées (Na_2SO_4). Les solvants sont distillés sous vide, le résidu est repris avec de l'éther sec et abandonné une nuit au réfrigérateur. L'oxyde de triphénylphosphine qui précipite est séparé par filtration. La solution est filtrée sur Florisil pour éliminer les traces de Ph_3PO restant, le Florisil est rincé avec un peu de mélange 1/1 éther-éther de pétrole. Après distillation sous vide des solvants, le filtrat précédent donne 2,4 g (Rdt = 90%) de l'acétal 107, pur (contrôle R.M.N.)

107; huile jaune pâle; Rf = 0,75 avec comme éluant un mélange 25/75 éther-éther de pétrole.

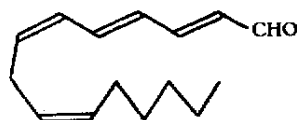
I.R. (film; ν) : 1680, 1643 (faibles, C = C).

R.M.N. (CDCl_3 ; δ) : 6,75 à 5,25 (massif complexe; 8H oléfiniques);

4,85 (d. large; $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$; $^3J = 4,8$; $^4J = 0,7$); 3,31 (s.; $(\text{OCH}_3)_2$); 2,95 (t. large; $\text{C} = \text{C} - \text{CH}_2 - \text{C} = \text{C}$; $J = 6,5$); 2,25 à 1,85 (m; $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} = \text{C}$); 1,58 à 1,10 (m; 6H; $(\text{CH}_2)_3$); 0,90 (t.; CH_3 ; $J = 5,5$).

Spectrométrie de masse : masse moléculaire calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$: 264,209; trouvée 264,208.

5) *Formyltétrène* 8



A 12 g de silice en suspension dans 30 cm³ de CH_2Cl_2 on additionne, goutte à goutte et sous agitation magnétique vigoureuse, 1,2 cm³ de H_2SO_4 à 1%. Après 3 minutes (suspension devenue homogène) on ajoute en une seule fois une solution de 4 g (15,1 mmoles) d'acétal 107 dans 20 cm³ de CH_2Cl_2 . L'agitation est maintenue 30 minutes à la température ambiante, le mélange est filtré et la silice est rincée avec du dichlorométhane. Après distillation sous vide des solvants, l'aldéhyde 8 (3,3g; Rdt = 99%) est obtenu. C'est une huile orangée. La R.M.N. et la C.C.M. ($R_f = 0,61$, éluant CH_2Cl_2) montrent que l'aldéhyde est pratiquement pur. Il est utilisé directement pour les réactions ultérieures.

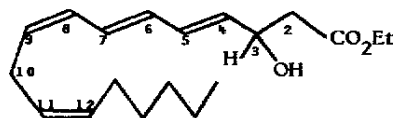
I.R. (film, v) : 2719, 2710 (CH de CHO); 1676 (C = O); 1609, 1565 (C = C).

R.M.N. (CDCl_3 , δ) : 9,58 (d.; CHO; $J = 7,8$); 7,35 à 5,15 (masse complexe, 8H oléfiniques); 3,02 (t. large; $\text{C} = \text{C} - \text{CH}_2 - \text{C} = \text{C}$; $J = 6,5$); 2,25 à 1,85 (m.; $\text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{C} = \text{C}$); 1,55 à 1,10 (m.; 6H; $(\text{CH}_2)_3$); 0,90 (t. large CH_3 ; $J = 5,5$).

Spectrométrie de masse: masse moléculaire calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$: 218,167; Trouvée 218,167.

II - SYNTHÈSE DES LEUCOTRIÈNES MODIFIÉS À COURTES CHAINES.

1) *Hydroxyester* 109



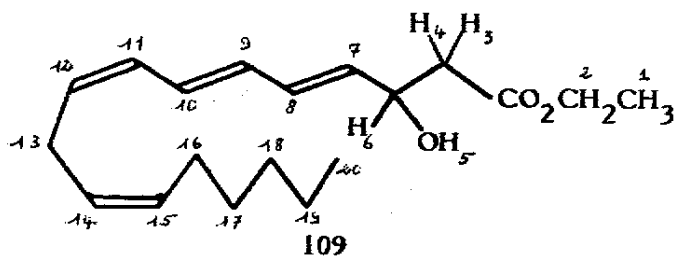
A 345 cm³ (24,5 mmoles) de diisopropylamine (fraîchement distillée sur KOH) dans 80 cm³ de THF anhydre on additionne, goutte à goutte, sous azote à -80° et sous agitation magnétique 13,1 cm³ d'une solution de n-butyllithium 1,6 M

dans le n-hexane (21 mMoles). Après 10 minutes à -80° , une solution de 2,1 g (23,8 mMoles) d'acétate d'éthyle dans 14 cm³ de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte. A l'issue de l'addition on maintient 10 minutes puis on ajoute goutte à goutte, une solution de 2,18 g (10 mMoles) d'aldéhyde 8 dans 14 cm³ de THF anhydre. Après 15 minutes de réaction à -80° le mélange est additionné d'eau (20 cm³) puis d'HCl à 5% (55 cm³). On épuise deux fois à l'éther, les phases organiques réunies sont lavées 3 fois à l'eau puis séchées (Na₂SO₄). Après distillation sous vide des solvants, on obtient 3 g (Rdt = 98%) de l'hydroxyester 109 (huile jaune pratiquement pure (R.M.N.)). Les tentatives de purification de ce composé par chromatographie sur acide silicique ont conduit à des rendements peu reproductibles (5 - 60%). Les meilleures purifications ont été réalisées par chromatographie sur plaques de silice non activée (une élution à l'éther-éther de pétrole 1/2 Rf = 0,30) ainsi que par flash chromatographie sur Florisil (élution éther-éther de pétrole 1/2 puis 1/1).

109 I.R. (film, v) : 3430 (large, OH); 1730 (+ épaulement 1716) (C = O); 1640, 1580 (C = C).

R.M.N. (CDCl₃, 80 MHz, δ) : 6,75 à 5,08 (m; 8H oléfiniques); 4,75, à 4,40 (m.; CHOH ; q. large, après échange du OH par D₂O; J = 6,1); 4,11 (q.; $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; J = 7,2); 3,15 à 3,00 (d. large; OH; J ~ 3); 2,88 (t. large; C = C CH_2 C = C; J = 6,6); 2,48 (d.; $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$; J = 6,3); 2,20 à 1,78 (m.; $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ C = C); 1,55 à 1,05 (m.; 9H; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$ et $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ t. à 1,18); 0,81 (t.; CH_3 ; J = 5,7).

R.M.N. ^1H (250 MHz; C_6D_6 ; δ) :

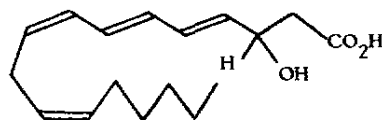


Protons	δ (ppm)	Multiplicité	J (Hz)
1	0,92	t.	$J_{12} = 7,1$
2	3,90	q.	
3	2,31	d.d.	$J_{34} = 15,9$; $J_{36} = 4,1$
4	2,39	d.d.	$J_{46} = 8,45$
5	2,92		
6	4,55	massif complexe	
7	5,57 *	d.d.	$J_{78} = 15,2$; $J_{76} = 5,7$
8	6,38	d.d.d.	$J_{89} = 10,8$; $J_{86} = 1,0$
9	6,12	d.d.	$J_{9,10} = 15,0$
10	6,56	d.d.	$J_{10,11} = 11,4$
11	6,06 **	d.d.	$J_{11,12} = 10,9$
12,14,15	5,51 à 5,37 **	massif complexe	
13	2,94	triplétoïde	$J_{12,13} = J_{13,14} = 6$
16	2,03	d.t.	$J_{16,17} = 6,0$; $J_{15,16} = 6,7$
17,18,19	1,40 à 1,20	massif complexe	
20	0,88	t.	$J_{19,20} = 6,7$

* Confirmé par découplage de H_6

** Confirmé par découplage de H_{13}

2) *Hydroxyacide 110*

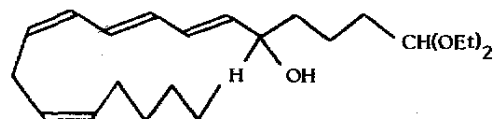


A 1,7 cm³ (12 mMoles) de diisopropylamine fraîchement distillée (KOH) dans 40 cm³ de THF anhydre, on additionne à -80° sous azote et sous agitation magnétique, goutte à goutte 6,75 cm³ d'une solution de n-butyllithium 1,6 M dans l'hexane (10,8 mMoles). Après 15 minutes à -80°, on ajoute une solution de 1,65 g (12,5 mMoles) d'acétate de triméthylsilanol dans 7,5 cm³ de THF anhydre. On abandonne 15 minutes à -80° puis l'aldéhyde 8 (1,1 g; 5 mMoles) en solution dans 7,5 cm³ de THF anhydre est additionné goutte à goutte. Après 30 minutes de réaction à -80°, le mélange est additionné successivement de 1,5 cm³ de CH₃OH, 125 cm³ d'eau et 9 cm³ d'HCl 4N. On épuise à l'éther (2 fois 50 cm³); les phases organiques réunies sont lavées 3 fois à l'eau puis séchées (Na₂SO₄). Après distillation sous vide des solvants, le produit brut de réaction est repris avec 75 cm³ d'éther. Le β-hydroxyester est extrait trois fois par une solution diluée de soude. (La décantation, difficile, est facilitée par addition de quelques cm³ de MeOH). Aux phases aqueuses basiques réunies on ajoute de la glace et on acidifie avec HCl dilué (0,5N). L'acide 110 est extrait avec trois fois 30 cm³ d'éther; les phases organiques réunies sont lavées trois fois à l'eau puis séchées (Na₂SO₄). Après distillation sous vide des solvants l'acide 110 obtenu (1,32 g; Rdt = 94%) est pur en R.M.N. C'est une huile pratiquement incolore qui cristallise lentement au stockage sous azote au réfrigérateur. Sa solubilité très élevée (y compris dans le n-hexane) n'a pas permis de le recrystalliser. Un échantillon de sel de sodium de 110 utilisé pour les tests biologiques a été purifié par HPLC dans les conditions décrites dans la partie théorique.

110 R.M.N. (CDCl₃, δ) : 7,70 à 6,75 (signal large, CO₂H et OH); 6,60 à 5,00 (massif complexe, 8H oléfiniques); 4,50 (q. large; CH-OH; J = 6) 2,82 (t. large; C = C-CH₂-C = C; J = 6,3); 2,47 (d.; CH₂-OH; J = 6,0); 2,20 à 1,75 (m.; CH₂-CH₂-C = C); 1,53 à 1,00 (m.; (CH₂)₃); 0,78 (t., CH₃; J = 5,5).

III - SYNTHÈSE DE LA LACTONE 112

1) *Hydroxyacétal* 113



Dans un ballon bicol surmonté d'un réfrigérant on introduit sous azote 290 mg de magnésium en copeaux, quelques cristaux d'iode et 9 cm³ de THF anhydre. Le mélange réactionnel est chauffé jusqu'à l'ébullition du solvant et on ajoute environ 0,5 cm³ d'une solution d'acétal diéthylique du bromo-4 butanal fraîchement distillé (1,35 g ; 6 mMoles) dans 22 cm³ de THF anhydre. On doit observer une décoloration très rapide de la solution ^{*}. Le reste de la solution de dérivé bromé est additionné lentement (v 1 heure) goutte à goutte. A l'issue de cette addition le reflux est maintenu pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est alors refroidi à 0° et une solution de 1,09 g (5 mMoles) d'aldéhyde 8 dans 6 cm³ de THF anhydre est additionné goutte à goutte. Après 1 heure à 0° une solution diluée de NH₄Cl (100. cm³) est ajoutée. Le milieu réactionnel est épuisé à l'éther (2 fois). Les phases étherées réunies sont lavées deux fois à l'eau puis séchées (Na₂SO₄). La distillation des solvants sous vide permet d'obtenir 1,8 g de produit brut. L'hydroxyacétal recherché 113 est purifié par flash chromatographie sur Florisil (30 g/g de produit). Une élution avec un mélange éther-éther de pétrole 10/90 permet d'éliminer des impuretés apolaires. L'élution avec un mélange 1/1 éther-éther de pétrole permet d'obtenir l'hydroxyacétal 113 (0,7 g; huile incolore; Rdt = 40%).

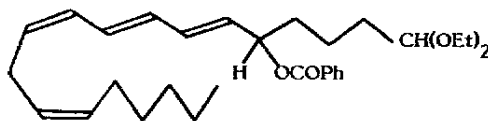
En CCM sur plaques analytiques de silice son Rf est 0,38 avec le mélange 1/1 éther-éther de pétrole.

113 I.R. (film, v) : 3425 (large, OH); 1720; 1675, 1640 (C = C).

R.M.N. (CDCl₃, δ) : 6,60 à 5,50 (massif complexe; 8H; protons oléfiniques); 4,40 (t. large; CH(OEt)₂; J = 4,9); 4,20 à 3,85 (m.; CHOH); 3,54 (q.; OCH₂CH₃; J = 7,1); 3,52 (q.; OCH₂CH₃; J = 7,1); 2,87 (t. large; C = C CH₂ C = C; J = 6,5); 2,3 (s. large, échangeable avec D₂O; OH); 2,17 à 1,83 (m.; C = C-CH₂-CH₂); 1,75 à 1,20 (m.; 12H; CH₂); 1,12 (t.; (OCH₂CH₃)₂; J = 7,1); 0,84 (t.; -CH₂-CH₂-CH₃; J = 5).

* si nécessaire on peut ajouter quelques gouttes de dibromo-1,2 éthane.

2) Benzoate acétal 114



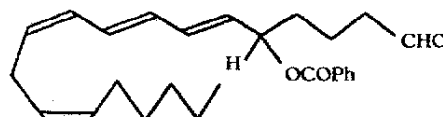
A une solution de 0,71 g d'hydroxyacétal 113, non purifié (produit brut de la réaction précédente), dans 6 cm³ de pyridine anhydre on additionne sous azote et sous agitation magnétique à 0°, 0,6 cm³ de chlorure de benzoyle. Le mélange réactionnel est abandonné pendant 1 heure à 0° puis on ajoute lentement une solution 1M de bicarbonate de sodium. On épuise à l'éther (4 fois 10 cm³) puis les phases organiques réunies sont lavées à l'eau et séchées (Na₂SO₄). Après distillation sous vide des solvants, le benzoate 114 est purifié par flash-chromatographie sur Florisil comme précédemment en utilisant comme éluant un mélange éther-éther de pétrole-triéthylamine (proportion 9/90/1). 114 est caractérisé par ses propriétés spectroscopiques et utilisé directement dans les réactions ultérieures 114 : 0,41 g, huile incolore, Rdt = 47% par rapport à l'aldéhyde 8 utilisé.

En CCM sur plaques analytiques de silice, son Rf est de 0,50 avec comme éluant un mélange éther-éther de pétrole 20/80.

I.R. (film, ν): 1713 (C = O)

R.M.N. (CDCl₃, δ): 8,15 à 7,97 (m.; 2H aromatiques); 7,56 à 7,25 (m.; 3H aromatiques); 6,65 à 5,13 (massif complexe; 9H; protons oléfiniques et CH-OCOPh); 4,48 (t. large; CH(OEt)₂; J = 5,1); 3,80 à 3,32 (m.; (OCH₂CH₃)₂); 2,95 (t. large; C = C -CH₂- C = C; J = 6,3); 2,25 à 1,25 (m.; 14H; CH₂); 1,20 (t.; (OCH₂CH₃)₂; J = 7); 0,92 (t. *; -CH₂-CH₂-CH₃).

3) Benzoate aldéhyde 115



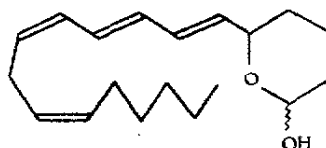
A une solution de 0,47 g (1 mMole) du benzoate 114 dans 2 cm³ de CH₃CN contenant 32 mg (2%) d'eau, on additionne 0,11g (1,15 équ.) de LiBF₄. Après une heure sous azote et sous agitation magnétique à température ambiante, on ajoute 10 cm³ d'une solution diluée de NaHCO₃. Le mélange réactionnel est épuisé deux fois à l'éther et les phases étherées sont lavées à l'eau puis séchées (Na₂SO₄). Après distillation sous vide des solvants, on obtient 0,39 g d'aldéhyde 115 brut qui n'a pas été purifié et utilisé directement pour la synthèse de 116.

115 : Rf = 0,27 sur plaques analytiques de silice avec comme éluant un mélange 20-80 éther-éther de pétrole.

I.R. (film, v) : 2708 (CH de CHO); 1710 (C = O)

R.M.N. (CDCl₃, δ): 9,63 (t.; CHO; J = 1,4); 8,05 à 7,82 (m.; 2H aromatiques); 7,50 à 7,38 (m.; 3H aromatiques); 6,65 à 5,05 (massif complexe; 9H; protons oléfiniques et CH-OCOPh); 2,85 (t. large; C = C-CH₂-C = C; J = 6,4); 2,55 à 2,26 (m.; CH₂CHO); 2,15 à 1,84 (m.; C = C-CH₂-CH₂); 1,80 à 1,05 (m.; 10H; CH₂); 0,81 (t.*; CH₃; J = 5,5).

4) *Hémiacétal 116*



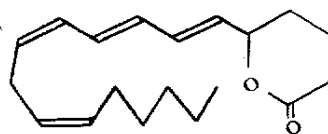
A 0,4 g de l'aldéhyde brut 115 précédent en solution dans 7 cm³ de méthanol on additionne 1,38 g (≈ 10 équivalents) de K₂CO₃ anhydre. Le mélange réactionnel est maintenu sous azote et sous agitation magnétique pendant 5 heures à la température ambiante. Après addition d'eau le mélange réactionnel est épuisé trois fois avec de l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées deux fois à l'eau puis séchées (Na₂SO₄). Les solvants sont distillés et l'hémiacétal 116 ainsi obtenu est purifié par flash-chromatographie sur Florisil en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole 10/90. Le benzoate de méthyle élue d'abord suivi de 116 puis d'un produit plus polaire de structure inconnue et dont le spectre de R.M.N.¹H est voisin de celui de 116.

116 : 0,13 g; huile contenant encore une faible quantité de benzoate de méthyle. Rdt : ≈ 20% par rapport à 8. R_f = 0,55 sur plaques analytiques de silice avec comme éluant un mélange 1/1 éther-éther de pétrole.

I.R. (film, v) : 3390 (large, OH); 1679, 1641, 1628, 1580 (C = C)

R.M.N. (CDCl₃, δ) : 6,65 à 5,08 (massif complexe; 8H oléfiniques); 4,80 à 4,30 (m.; O-CH-OH; probablement mélange ≈ 1/1 des deux anomères); 4,10 à 3,83 (m.; C = C-CH-O); 2,88 (t. large; C = C-CH₂-C = C; J = 6,5); 2,20 à 1,84 (m.; CH₂-C = C); 1,83 à 1,13 (m.; 12H; -CH₂-); 0,85 (t.*; CH₃; J = 5,7).

5) Lactone 112



A une solution de pyridine anhydre ($0,41 \text{ cm}^3$) dans 10 cm^3 de CH_2Cl_2 purifié, on ajoute à température ambiante et sous bonne agitation $0,25 \text{ g}$ (10 éq.) d'anhydride chromique*. Après 15 mn. on additionne une solution de l'hémi-acétal 116 (73 mg ; $0,25 \text{ mMole}$) dans $1,7 \text{ cm}^3$ de CH_2Cl_2 . Deux minutes après la fin de cette addition le mélange réactionnel est dilué avec de l'éther (30 cm^3) puis filtré sur Florisil. Les solvants sont distillés (15 mm de Hg) puis la pyridine en excès ($\sim 1 \text{ mm Hg}$); la lactone 112 obtenue est purifiée par flash-chromatographie sur Florisil (6 g) en utilisant comme éluant d'abord un mélange 30/70 éther-éther de pétrole (élimination d'impuretés apolaires) puis avec un mélange 75/25 éther-éther de pétrole.

112 : 24 mg , huile jaune très pâle, Rdt = 33%

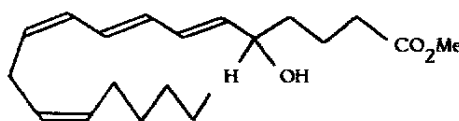
Son Rf est de $0,27$ sur plaques analytiques de silice avec comme éluant le mélange 1/1 éther-éther de pétrole.

I.R.(film.; ν) : 1732 ($\text{C}=\text{O}$); 1682 , 1606 , 1594 , 1576 ($\text{C}=\text{C}$).

R.M.N. (CDCl_3 , δ) : $6,80$ à $5,15$ (m.; 8H oléfiniques); $5,05$ à $4,73$ (m.; $\text{C}=\text{C}-\text{CH}-\text{O}$); $2,97$ (t.; large; $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$); $2,54$ (m.; $\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$); $2,25$ à $1,78$ (m.; $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$ et 2 CH_2 cycliques); $1,54$ à $1,15$ m.; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$; $0,91$ (t.; CH_3 ; $J = 5,6$).

Spectrométrie de masse : masse moléculaire calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$: $288,209$; trouvée 288 , 210 .

6) Hydroxyester 118



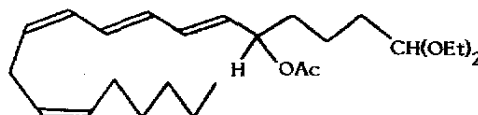
A 50 mg de lactone 112 brute dans 1 cm^3 de méthanol anhydre on ajoute $0,15 \text{ cm}^3$ de triéthylamine anhydre. Après 7 heures de réaction à la température ambiante sous azote on additionne 10 cm^3 d'une solution de NaCl

* même méthode que pour la synthèse de 106

saturée puis on épuise trois fois avec de l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées 2 fois à l'eau puis séchées (Na_2SO_4). Les solvants sont distillés sous vide, on obtient 48 mg d'hydroxyester 118 brut caractérisé uniquement à l'aide de la R.M.N.. Son Rf est de 0,35 avec comme éluant le mélange 1/1 éther-éther de pétrole.

R.M.N. (CDCl_3 , δ) : 6,60 à 5,09 (massif complexe; 8H oléfiniques); 4,26 à 4,01 (m.; CH-OH); 3,63 (s.; CO_2Me); 2,91 (t. large; $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$; $J = 6,3$); 2,32 (m.; $\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$); 2,15 à 1,87 (m.; $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$); 1,80 à 1,10 (m.; 5 CH_2); 0,87 (t., CH_3).

7) Acétate 119

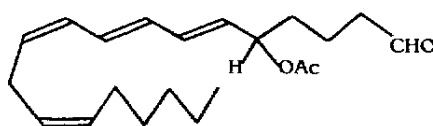


A 0,39 g (1,07 mMole) d'hydroxyacétal 113 (purifié par chromatographie) en solution dans 2 cm^3 de pyridine anhydre on ajoute 0,5 cm^3 (5 eq.) d'anhydride acétique. Après 20 heures de réaction sous azote à 0°, 2,5 cm^3 de méthanol sont additionnés et le mélange réactionnel est abandonné 1 heure à température ambiante. On ajoute alors 40 cm^3 d'éther et on lave deux fois à l'eau. La phase organique est séchée (Na_2SO_4). Après distillation sous vide (~ 15 mm Hg) des solvants puis de la pyridine en excès (~ 1 mm Hg), l'acétate 119 (0,40 g; huile; Rdt = 92%) obtenu n'est pas purifié, il est utilisé directement pour l'étape suivante. Son Rf est de 0,36 sur plaque analytique de SiO_2 avec comme éluant le mélange 20/80 éther-éther de pétrole.

I.R. (film., ν) : 1733 ($\text{C}=\text{O}$); 1640 et 1581 ($\text{C}=\text{C}$).

R.M.N. (CDCl_3 , δ) : 6,74 à 5,10 (massif complexe, 9H; protons oléfiniques et CH-OAc); 4,47 (t., large; CH(OEt)_2 ; $J = 5,0$); 3,62 (q.; OCH_2CH_3 ; $J = 7,3$); 3,59 (q.; OCH_2CH_3 ; $J = 7,1$); 2,96 (t. large; $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$; $J = 6,5$); 2,06 (s.; OCOCH_3); 2,25 à 1,90 (m.; $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$); 1,85 à 1,10 (m.; 18H; CH_2 et $(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ t à 1,22; $J = 7$); 0,92 (t.; CH_3 ; $J = 5,5$).

8) Aldéhyde 120



A une solution de 0,40 g (0,98 mMoles) d'acétate 119 dans 4 cm³ de CH₃CN contenant 64 mg (2%) d'eau, refroidie à 0°, on additionne 0,20 g (2,2 eq.) de LiBF₄. Le mélange est maintenu sous azote et sous agitation magnétique à 0° pendant 2 heures, puis 20 cm³ d'une solution diluée de NaHCO₃ sont additionnés. Après extraction à l'éther (2 fois 20 cm³), les phases organiques réunies sont lavées à l'eau puis séchées (Na₂SO₄). Les solvants sont distillés sous vide, l'aldéhyde 120 ainsi obtenu est purifié par flash-chromatographie sur Florisil (14 g). Après une élution avec un mélange 10/90 d'éther et d'éther de pétrole qui permet d'éliminer des impuretés apolaires, l'aldéhyde 120 est isolé en éluant avec un mélange 1/1 éther - éther de pétrole : 0,17 g ; huile; Rdt = 50%. Son Rf est de 0,43 sur plaques analytiques de SiO₂ avec comme éluant le mélange 1/1 d'éther et d'éther de pétrole.

120 : I.R. (film., ν): 2708 (CH de CHO); 1728 (C = O).

R.M.N. (CDCl₃, δ) : 9,68 (t.; CHO; J = 1,5); 6,67 à 5,05 (massif complexe; 9H; protons oléfiniques et CH-OAc); 2,88 (t.; large; C = C-CH₂-C=C ; J = 6,4); 2,53 à 2,30 (m.; CH₂-CHO); 2,15 à 1,82 (m.; C = C-CH₂-CH₂); 1,99 (s., OCOCH₃); 1,70 à 1,47 (m.; 4H; CH₂); 1,43 à 1,05 (m.; 6H; CH₂); 0,83 (t.; CH₃ ; J = 5,5).

Spectrométrie de masse : masse moléculaire calculée pour

C₂₁H₃₂O₃ : 332,235; trouvée 332,234.

9) Hémiacétal 116 à partir de l'aldéhyde 120

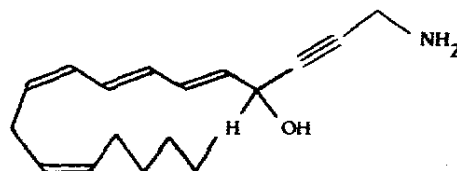
A une solution de 0,20 g (0,6 mMole) de l'aldéhyde 120 précédent dans 4 cm³ de méthanol, on ajoute 0,17 g (2 eq.) de K₂CO₃ anhydre. Après 2 heures de réaction à température ambiante, 20 cm³ d'une solution diluée de NH₄Cl sont additionnés. Le mélange réactionnel est épuisé à l'éther (2 fois 20 cm³).

Les phases éthérées réunies sont lavées une fois à l'eau puis séchées (Na₂SO₄). L'hémiacétal 116 obtenu lorsque les solvants sont distillés sous vide est purifié par flash-chromatographie sur Florisil (80 g/g) en utilisant comme éluant un mélange 30/70 d'éther-éther de pétrole.

116 : 0,12 g; huile jaune très pâle; Rdt = 67% soit un Rdt global de 12% par rapport à 8.

Les caractéristiques spectroscopiques de 116 ont été données précédemment.

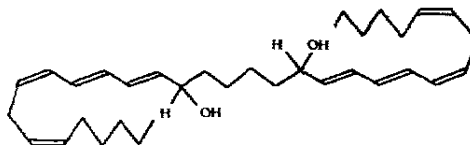
IV - SYNTHÈSE DE L'AMINO-ALCOOL 122



A 210 mg (1,05 mMoles) de N,N-bis(triméthylsilyl) propargylamine (29) en solution dans 5 cm³ de THF anhydre on ajoute, sous azote et sous agitation magnétique goutte à goutte à 0°, 0,63 cm³ (1 mMole) d'une solution de n-butyl-lithium (1,6 M) dans l'hexane. Après 15 minutes de réaction, le mélange est refroidi à -80° une solution de 165 mg (0,75 mMole) d'aldéhyde 8 dans 1 cm³ de THF anhydre est alors additionnée goutte à goutte, on abandonne 30 minutes à -80° puis 0,2 cm³ de méthanol et 40 cm³ d'eau sont successivement ajoutés. L'acidification par 3 cm³ d'HCl 2N permet de compléter la désilylation. Après retour en milieu basique par addition de 5 cm³ de soude 1N, le mélange réactionnel est épuisé trois fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées trois fois à l'eau puis séchées (Na₂SO₄). Les solvants sont distillés sous vide, on obtient ainsi 0,2 g de l'aminoalcool brut 122 (contenant aussi Me₃SiOH) que nous n'avons pas pu purifier et qui a été caractérisé uniquement à l'aide de la R.M.N.

R.M.N. (CDCl₃, δ): 6,85 à 5,15 (massif complexe; 8H oléfiniques); 5,10 à 4,83 (m.; CH-OH); 3,80 à 3,25 (OH et CH₂-NH₂); 2,96 (t. large; C = C-CH₂-C = C; J = 6,5); 2,40 à 1,85 (m.; CH₂-CH₂-C = C); 1,65 à 1,19 (m.; CH₃-(CH₂)₃); 0,92 (t.*; CH₃).

V - SYNTHÈSE DU DIOL 128



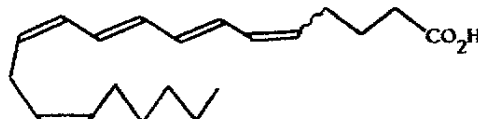
A 73 mg (3 mMoles) de magnésium, un cristal d'iode et 3,5 cm³ de THF anhydre, on ajoute à reflux, sous azote et agitation magnétique le cinquième d'une solution de 216 mg (1 mMole) de dibromo-1,4 butane dans 3,5 cm³ de THF anhydre. Lorsque la coloration de l'iode a disparu, le reste de la solution de dibromo-1,4 butane est ajouté lentement sans chauffer. La chaleur de la réaction maintient un léger reflux du THF. Après cette addition, le mélange est chauffé de nouveau à reflux. La solution de dimagnésien

obtenue est refroidie à 0° et on ajoute goutte à goutte une solution de 220 mg (1 mMole) d'aldéhyde 8 dans 4 cm³ de THF anhydre. Après 30 mn de réaction à 0°, on refroidit par un mélange glace - sel et on barbotte du gaz carbonique pendant 1 heure. Le mélange est additionné d'une solution diluée de chlorure d'ammonium et épuisé trois fois à l'éther. Après séchage des phases organiques réunies (Na₂SO₄) puis distillation des solvants sous vide, on obtient environ 250 mg de diol 128 impur (contrôle R.M.N.). Le même traitement après acidification de la phase aqueuse par l'acide chlorhydrique ne fournit que peu de produit supplémentaire (~ 30 mg) dont on n'a pas pu déceler l'acide 111. Le diol brut obtenu est purifié par chromatographie sur plaques de silice en éluant avec le mélange éther - éther de pétrole 1/1 (Rf = 0,25). Le même diol est obtenu si on remplace le THF par l'éther. Le barbotage de gaz carbonique est donc inutile.

128 : R.M.N. (CDCl₃, δ): 6,72 à 5,15 (m.; 16H oléfiniques); 4,36 à 4,03 (m.; 2 CHOH); 2,94 (t. large; C = C CH₂ C = C; J = 6,5); 2,45 à 1,90 (m.; 6H; OH et C = C CH₂); 1,83 à 1,12 (m.; 20H; CH₂); 0,90 (t.*; 6H; CH₃).

Spectrométrie de masse : masse moléculaire calculée pour C₃₄H₅₂O (M - H₂O)⁺ 476,402 : masse moléculaire trouvée 476,401.

VI -SYNTHESE DE L'ACIDE 131



Une solution de 3,3 cm³ (23,5 mMoles) de diisopropylamine (fraîchement distillée) dans 100 cm³ de THF anhydre est refroidie à 0° sous azote. On ajoute goutte à goutte sous agitation magnétique 12,5 cm³ d'une solution de n-butyllithium 1,6M dans l'hexane (20 mMoles). Après 10 minutes on additionne par petites fractions 4,45 g (10 mMoles) de Ph₃P⁺(CH₂)₄CO₂H⁻Br⁻ (36) le phosphoranne 130, de couleur orangée, se forme. Après 15 minutes d'agitation à 0°, le mélange réactionnel est refroidi vers -10° à -5° par un bain glace-sel. On ajoute en une seule fois 28 cm³ (160 mMoles) de HMPT anhydre puis goutte à goutte une solution de 2,2 g (10 mMoles) d'aldéhyde 8 dans 12 cm³ de THF anhydre (coloration virant au brun foncé). Après 20 minutes d'agitation à cette température, le mélange est additionné d'eau (la température monte à 30-35°). Lorsque la température est revenue vers 10-15°, le mélange est acidifié jusqu'à pH2 environ par 40 cm³ d'acide chlorhydrique 2M puis épuisé quatre fois par 100 cm³ d'éther. Les phases organiques réunies sont lavées

cinq fois à l'eau. Après séchage (Na_2SO_4) puis distillation des solvants on obtient 6 g de produit brut (orange) qui est prépurifié par flash-chromatographie sur Florisil (colonne : diamètre intérieur 20 mm; hauteur de Florisil 30 cm.). L'acide 131 brut est déposé sur le Florisil en solution dans un mélange 1/2 de CH_2Cl_2 et d'éther de pétrole. On élue d'abord avec un mélange éther-éther de pétrole 20-80. La composition des fractions obtenues est déterminée par CCM: 131 a un R_f de 0,43 en chromatographie analytique sur plaques de silice avec comme éluant un mélange 1/1 éther-éther de pétrole. On isole d'abord 400 mg d'impuretés peu polaires (anneau violet sur le Florisil) suivies de 1 g d'acide 131 contenant un peu de ces impuretés. 300 à 350 mg d'acide (pur en CCM) sont ensuite élués avec un mélange 1/1 éther-éther de pétrole. L'élution à l'éther fournit 250 mg de 131 accompagnés d'impuretés plus polaires. Cet acide prépurifié (solution étherée) est traité au charbon actif avant la recristallisation qui est réalisée de la manière suivante : on dissout 500 mg de cet acide dans 4 cm^3 d'un mélange 1/1 éther anhydre-hexane; la solution est refroidie à -50° et 131 recristallise. Il est essoré sur un bûchner préalablement refroidi et lavé immédiatement par 6 cm^3 du même mélange éther-hexane préalablement refroidi à -50° . On obtient ainsi 120 mg de 131 sous forme d'une poudre blanche, sensible notamment à l'oxygène: l'acide 131 doit être conservé sous azote au réfrigérateur. Après distillation sous vide des solvants, le filtrat est traité à nouveau dans les mêmes conditions. Après 5 recristallisations successives on récupère environ 400 mg de 131.

131 F = $57-58^\circ$ (n-hexane)

I.R. (solution dans CCl_4) : 3400-2500 (OH); 1709 (C=O).

R.M.N. (CDCl_3 , δ) : 10-6,80 (large, CO_2H); 6,75 à 5,10 (m.; 10 H oléfiniques); 2,95 (t. large; C = $\text{CCH}_2\text{C} = \text{C}$; J = 6,5); 2,50 à 1,60 (m.; 8H; $\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{C} = \text{C}$ et $(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$); 1,50 à 1,12 (m.; 6H; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$); 0,88 (t. large; CH_3).

Ester méthylique 132

A une solution étherée d'acide 131 refroidie à 0° , on ajoute un excès de diazométhane en solution étherée. Après quelques minutes de réaction, la solution obtenue est évaporée sous vide. L'ester 132 obtenu s'est révélé instable lors d'essais de chromatographie sur silice et acide silicique. Il a cependant pu être distillé au four tubulaire (température du four 195° , Pression 0,001 mmHg) sans décomposition notable; il a été caractérisé à l'aide de ses propriétés spectroscopiques.

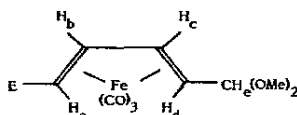
132; liquide incolore. En chromatographie analytique sur plaques de SiO_2 , son R_f est de 0,53 avec comme éluant un mélange 10/90 d'éther-éther de pétrole.

I.R. (film.; ν) : 1733 (C = O).

R.M.N. (CDCl_3 , δ): 6,80 à 5,13 (m.; 10 H oléfiniques); 3,65 (s.; CO_2CH_3); 2,95 (t. large, C = C CH_2 C = C, J = 6,5); 2,50 à 1,60 (m.; $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ et $(\text{CH}_2)_3 \text{CO}_2\text{Me}$); 1,50 à 1,10 (m.; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$); 0,89 (t*, CH_3).

VII - SYNTHÈSE DU COMPLEXE 7.

1) Acétal 133



A une solution de 2,8 g (10 mMoles) d'aldéhyde 3 dans 50 cm^3 de méthanol anhydre, on ajoute 1,2 g (11,3 mMoles) d'orthoformiate de méthyle et 30 mg d'acide p-toluène sulfonique monohydraté. Après 15 heures de réaction à la température ambiante, le mélange est additionné de 0,5 cm^3 de triéthylamine puis de 80 cm^3 d'eau. On épuise deux fois avec 40 cm^3 d'éther. Les phases étherées réunies sont lavées une fois à l'eau. Après séchage (Na_2SO_4) et distillation sous vide des solvants, on obtient 3,15 g d'acétal 133 pur (R.M.N., Rdt = 97%). Un échantillon de pureté analytique a été obtenu par chromatographie sur plaques de silice une élution avec le mélange 1/1 éther-éther de pétrole, Rf = 0,62).

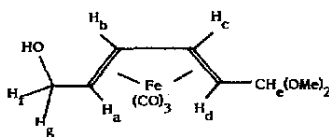
133 huile orangée visqueuse.

I.R. (film.; ν): 2048, 1985 (C \equiv O); 1707 (C = O).

R.M.N. (CDCl_3 , δ): 5,80 (d.d.d.; H_b ; $J_{ab} = 7,5$; $J_{bc} = 5,0$; $J_{bd} = 0,8$); 5,50 (d.d.d.; H_c ; $J_{ac} = 0,6$; $J_{cd} = 8,1$) : 4,39 (d; H_e ; $J_{de} = 4,3$); 3,64 (s, CO_2CH_3); 3,30 (s., OCH_3); 3,28 (s.; OCH_3) 1,28 (d.d.d.; H_d); 1,02 (d.d.; H_a).

Analyse	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{Fe}$	Calc.	C%	44,20	H%	4,33
		Tr.		44,5		4,4

2) Alcool 134



Une solution de 1 g (3,05 mMoles) de l'acétal 133 précédent dans 20 cm^3 d'éther anhydre est refroidie sous azote par un mélange glace-sel. On ajoute lentement goutte à goutte sous agitation 4,6 cm^3 d'une solution d'hydrure de diisobutylaluminium (Dibal) à 25% dans le toluène (7 mMoles; 1,15 eq.) de telle sorte que la température reste inférieure à -13° . Lorsque l'addition du Dibal est terminée on abandonne 15 mn. puis on ajoute 30 cm^3 d'eau. Un précipité d'hydroxyde d'aluminium se forme, le mélange est additionné d'ammoniaque de façon à le dissoudre partiellement. La phase aqueuse est épuisée par 50 cm^3 d'éther et les phases organiques réunies sont lavées par 20 cm^3 d'eau. Après séchage (Na_2SO_4) on obtient 0,89 g d'alcool 134 pur (R.M.N.;

Rdt = 97%). Un échantillon de pureté analytique a été obtenu par chromatographie sur plaques de silice, une élution avec le mélange 1/1 éther-éther de pétrole. Rf = 0,20).

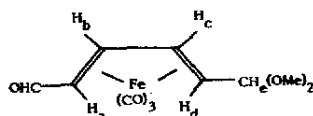
134 huile jaune visqueuse.

I.R. (film; v): 3390 (large, OH); 2040, 1965 (C \equiv O).

R.M.N. (CDCl₃, δ) : 5,38 (d.d.d., H_b, J_{ab} = 7,9; J_{bc} = 5,0; J_{bd} = 0,7); 5,22 (d.d.d.; H_c, J_{cd} = 7,5; J_{ac} = 0,8); 4,36 (d.; H_e; J_{de} = 4,7); 3,76 (d.d.; H_f; J_{af} = 4,7; J_{fg} = 11,7); 3,60 (d.d.; H_g; J_{ag} = 7,6); 3,32 (s.; (OCH₃)₂); 2,85 à 2,55 (OH); 1,30 à 1,00 (m.; H_a); 1,08 (d.d.d.; H_d).

Analyse C ₁₁ H ₁₄ O ₆ Fe	Calc.	C%	44,32	H%	4,73
	Tr.		44,3		4,8

3) Aldéhyde 135



a) Oxydation par le P.D.C.

A une solution de 500 mg (1,65 mMoles) d'alcool 134 dans un mélange de 15 cm³ de benzène et de 7,5 cm³ de pyridine, on ajoute 475 mg (1,25 mMoles, 0,75 eq.) de dichromate de pyridinium (PDC). Le mélange est agité à la température ambiante. 80 mn. après l'addition du PDC, on ajoute à nouveau 475 mg de PDC (0,75 eq.). 6 heures après la 1ère addition de PDC, le mélange est filtré sur silice et la silice est lavée abondamment à l'éther anhydre. Après distillation sous vide des solvants, le produit obtenu est chromatographié sur plaques de silice, une élution avec le mélange dichlorométhane-acétone 95/5. Le produit coloré le moins polaire (Rf = 0,70) est l'aldéhyde 135 (260 mg d'huile orangée visqueuse; Rdt = 52%), conservé sous azote vers -15°, il cristallise lentement. On isole aussi 36 mg d'aldéhyde décomplexé 98 (Rdt = 14%) légèrement plus polaire (visible en U.V. de courte longueur d'onde, Rf = 0,63) ainsi que 92 mg d'alcool 134 (Rf = 0,20; Rdt = 18%).

135 F = 14-15°

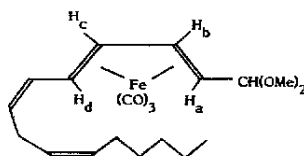
I.R. (film.; v): 2730 (C - H de CHO); 2055, 1992 (C \equiv O); 1682 (C = O).

R.M.N. (C₆D₆, δ) : 9,20 (d.; CHO; J = 3,5); 5,41 (d.d.d.; H_b; J_{ab} = 8,1; J_{bc} = 5,0; J_{bd} = 0,8); 5,11 (d.d.d.; H_c; J_{cd} = 8,4; J_{ac} = 0,6); 4,22 (d.; H_e; J_{de} = 4,3); 3,09 (s.; (OCH₃)₂); 1,26 (d.d.; H_d); 0,92 (d.d.; H_a).

b) Oxydation par le complexe SO_3 -pyridine :

A une solution refroidie à 0° de 3 g (10 mmoles) d'alcool 134 dans un mélange de 50 cm^3 de THF, 40 cm^3 de triéthylamine et 20 cm^3 de DMSO, on ajoute goutte à goutte sous agitation une solution de 8 g (50 mmoles) du complexe SO_3 -pyridine dans 30 cm^3 de DMSO. On purge sous azote et laisse réagir pendant 18 h. à 0° . Le mélange est additionné de 200 cm^3 d'une solution de chlorure de sodium et épuisé trois fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées trois fois avec une solution de chlorure de sodium. Après séchage (Na_2SO_4) puis distillation sous vide des solvants, le produit obtenu est chromatographié sur une colonne de silice en éluant avec le mélange 1/1 éther-éther de pétrole. On obtient 2 g d'aldéhyde 135 (Rdt = 67%).

4) Acétal 136

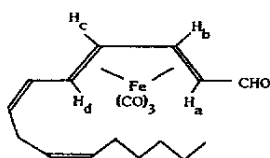


A une solution de 1 g (1,94 mmoles) de 25 dans 16 cm^3 de THF anhydre refroidie à 0° sous azote, on ajoute goutte à goutte, sous agitation, $1,25 \text{ cm}^3$ d'une solution de n-butyllithium 1,6M dans l'hexane (2 mmoles). Après 15 mn., la solution orange foncée obtenue est refroidie par un mélange glace-sel. On ajoute alors en une seule fois 6 cm^3 (34,5 mmoles) de HMPT anhydre puis goutte à goutte une solution de 600 mg (2 mmoles) d'aldéhyde 135 dans 2 cm^3 de THF anhydre. Après 20 mn. de réaction, le mélange est additionné de 20 cm^3 d'eau et épuisé deux fois à l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées quatre fois, à l'eau, séchées (Na_2SO_4) sur sulfate de sodium puis filtrées sur un peu de silice. Les solvants sont distillés sous vide et on obtient ainsi 1,25 g d'acétal 136 contenant de l'oxyde de triphénylphosphine que l'on élimine par cristallisation dans l'éther puis filtration sur silice avec lavage de la silice à l'éther-éther de pétrole 30/70.

Le complexe 136 (0,6 g d'huile orangée visqueuse; Rdt = 73%) est caractérisé à l'aide de la R.M.N. et utilisé directement dans l'étape ultérieure.

R.M.N. (C_6D_6 , δ) : 5,65 à 5,18 (m.; 4H oléfiniques); 5,03 (d.d.d.; H_b ; $J_{ab} = 8,4$; $J_{bc} = 5,0$; $J_{bd} = 0,7$); 4,73 (d.d.d.; H_c , $J_{cd} = 8,6$; $J_{ac} = 0,8$); 4,29 (d.; $\text{CH}(\text{OMe})_2$; $J = 4,4$); 3,12 (s.; OCH_3); 3,10 (s.; OCH_3); 2,83 (t. large; $\text{C} = \text{C} \text{ CH}_2 \text{ C} = \text{C}$, $J = 5,4$); 2,30 à 1,79 (m.; $\text{CH}_2\text{CH}_2 \text{ C} = \text{C}$ et H_d); 1,55 à 1,08 (m., $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$ et H_a); 0,87 (t.; CH_3 ; $J = 5,3$).

5) Aldéhyde 7



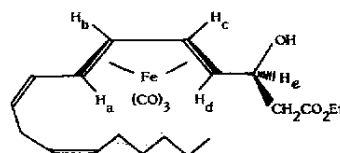
A une suspension de 3 g de silice dans 10 cm³ de dichlorométhane, on additionne sous bonne agitation magnétique 15 gouttes d'une solution aqueuse d'acide sulfurique à 1%. Après quelques minutes, on ajoute une solution de 1 g d'acétal 136^{*} dans 8 cm³ de dichlorométhane. L'agitation est maintenue pendant 1 heure à la température ambiante, le mélange est filtré et la silice est lavée au dichlorométhane. Après distillation des solvants, on obtient 0,85 g (Rdt = 96%) d'aldéhyde 7 caractérisé par ses propriétés spectroscopiques. C'est une huile orangée visqueuse qui, comme l'aldéhyde 8, polymérise lentement, même à -15° sous azote.

7 I.R. (film.; ν) : 2716 (C-H de CHO); 2049, 1985 (C \equiv O); 1677 (C = O).

R.M.N. (CDCl₃, δ): 9,29 (d.; CHO, $J = 4,3$); 5,80 (d.d.d.; H_b; $J_{ab} = 8,2$; $J_{bc} = 4,9$; $J_{bd} = 1,0$); 5,58 à 5,05 (m, H_c et 4 protons oléfiniques); 2,92 (t. large; C=CCH₂-C=C; $J = 5,5$); 2,59 (p. large; H_d; $J = 4,4$ et 1,0); 2,26 à 1,83 (m.; CH₂-C=C); 1,53 (d.d.; H_a; $J_{ac} = 0,9$); 1,50 à 1,08 (m.; CH₃(CH₂)₃); 0,89 (t.; CH₃; $J = 5,5$).

VIII - REACTIONS DU COMPLEXE 7

1) Synthèse des alcools 137 et 138



Le lithioacétate d'éthyle est préparé comme il est indiqué dans la première partie pour la synthèse des alcools 42 et 43. Selon le même mode opératoire, le produit de la réaction conduite à partir de 360 mg (1 mMole) d'aldéhyde 7, pendant 15 mn. à -80°, donne le mélange des deux alcools 137 et 138 qui sont séparés par flash-chromatographie sur silice en éluant avec un mélange éther/n-hexane 30/70. Ces deux composés ont été caractérisés par leurs propriétés spectroscopiques.

137 Rf = 0,25; 290 mg d'huile orangée; Rdt = 65%.

I.R. (film.; ν): 3440 (large, OH); 2033, 1970 (C \equiv O); 1730, 1717 (C = O).

* La présence éventuelle d'oxyde de triphénylphosphine résiduel ralentit fortement l'hydrolyse de l'acétal.

R.M.N. (C_6D_6 ; δ) : 5,80 à 5,26 (m.; 4H oléfiniques); 5,11 (d.d. large; H_b ou H_c ; $^3J = 8,2$ et $4,8$); 4,79 (d.d. large; H_b ou H_c ; $^3J = 8,5$ et $4,8$); 4,00 à 3,78 (OH); 3,73 à 3,56 (m.; H_e); 2,91 (t. large; $C=C-CH_2-C=C$; $J \sim 5$); 2,67 à 2,38 (m.; CH_2CO_2Et); 2,31 à 1,81 (m.; $CH_2CH_2-C=C$, et H_a ou H_d); 1,60 à 1,15 (m.; $CH_3(CH_2)_3$, et H_a ou H_d); 1,04 (t.; $CO_2CH_2CH_3$; $J = 7$); 0,93 (t.*; CH_3).

138 : Rf = 0,50 ; 40 mg d'huile orangée; Rdt = 9%.

I.R. (film.; ν) : 3480 (large, OH); 2034, 1972 ($C \equiv O$); 1718

($C = O$).

R.M.N. ($CDCl_3$, δ): 5,67 à 5,11 (m.; H_b , H_c et 4 protons oléfiniques dont H_b ou H_c d.d. large à 5,21); 4,20 (q.; $CO_2CH_2CH_3$; $J = 7$); 4,25 à 3,95 (m.; CH_eOH); 2,96 (d.; OH; $J = 2,8$); 2,88 (t. large; $C = CCH_2C = C$; $J = 5,4$); 2,70 à 2,55 (m.; CH_2CO_2Et); 2,25 à 1,90 (m.; H_a ou H_d et $CH_2CH_2C = C$); 1,78 à 1,10 (m.; $CH_3(CH_2)_3$, H_a ou H_d et $CO_2CH_2CH_3$ t. à 1,32); 0,93 (t.*; CH_3 ; $J = 5,5$).

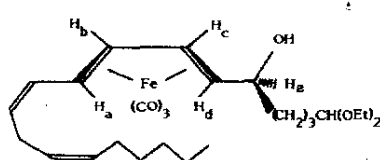
2) Décomplexation de 137 et 138

Une solution de 50 mg (0,11 mMole) de complexe 137 ou 138 dans 2 cm³ d'alcool à 95° est refroidie à 0°, on ajoute sous agitation magnétique une solution de 365 mg (2,25 mMoles; 20 eq.) de chlorure ferrique anhydre dans un mélange de 0,5 cm³ d'alcool à 95° et 0,5 cm³ d'eau. Après 45 mn. de réaction à 0°, le mélange est additionné d'eau et épuisé deux fois à l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées deux fois à l'eau, séchées (Na_2SO_4), et le solvant est distillé sous vide. On obtient 39 mg de leucotriène 109 caractérisé à l'aide de la R.M.N. par comparaison avec un échantillon obtenu précédemment.

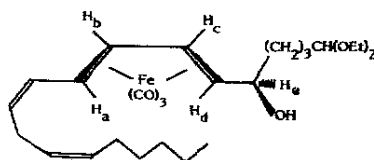
3) Synthèse des hydroxyacétals 139 et 140

A partir de 182 mg (7,5 mMoles) de copeaux de magnésium, 0,85 g (3,75 mMoles) d'acétal diéthylique du bromo-4 butanal fraîchement distillé et 20 cm³ de THF anhydre, le magnésien 53 est préparé selon le mode opératoire décrit lors de la synthèse de l'hydroxyacétal 113. Après refroidissement à 0°, on ajoute goutte à goutte une solution de 895 mg (2,5 mMoles)

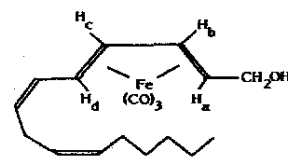
d'aldéhyde 7 dans 5 cm³ de THF anhydre. On abandonne 1 heure à 0°, le mélange est additionné d'une solution diluée de chlorure d'ammonium et épuisé deux fois à l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées deux fois à l'eau, séchées (Na₂SO₄) et le solvant est distillé sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur plaques de silice (une élution à l'aide du mélange éther-éther de pétrole 30/70). 4 fractions colorées se séparent. Par polarité croissante, on isole: un mélange (environ 50/50, contrôle R.M.N.) d'aldéhyde 7 et d'acétal diéthylique du butanal provenant de l'hydrolyse de l'excès de magnésien (Rf = 0,49; 100 mg), l'hydroxyacétal 140 (Rf = 0,38; 188 mg; Rdt = 15%), l'alcool de réduction 141 (Rf = 0,23; 241 mg, Rdt = 27%) et l'hydroxyacétal 139 (Rf = 0,14; 363 mg; Rdt = 29%).



139



140



141

139 I.R. (film; v) : 3570 (large, OH); 2034, 1967 (C ≡ O).

R.M.N. (C₆D₆, δ) : 5,65 à 5,30 (m.; 4H oléfiniques); 5,19 (d.d. large; H_b ou H_c; ³J = 8,7 et 5,0); 4,90 (d.d. large; H_b ou H_c; ³J = 8,5 et 5,0); 4,58 à 4,37 (m.; H_e); 3,80 à 3,18 (m.; (OCH₂CH₃)₂); 3,15 à 2,90 (OH); 2,90 (t. large; C = C CH₂C = C, J = 5,2); 2,27 à 1,90 (m.; CH₂CH₂C = C et H_a ou H_d); 1,85 à 1,52 (m.; (CH₂)₃CH(OEt)₂); 1,48 à 1,03 (m.; CH₃(CH₂)₃, H_a ou H_d, et (CH₂CH₃)₂ t à 1,15; J = 7,0); 0,89 (t.; CH₃; J = 5,6).

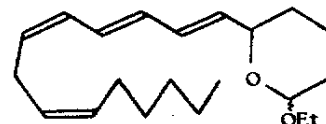
140 I.R. (film; v) : 3410 faible et large, OH); 2047, 1981 (C ≡ O), 1676 (C = O).

R.M.N. (CDCl₃, δ) : 5,84 (d.d.d.; H_b ou H_c; ³J = 4,9 et 8,1; ⁴J = 0,8); 5,68 à 5,15 (m.; H_b ou H_c et 4H oléfiniques); 4,48 (t. large; H_e; J = 4,9); 3,88 à 3,27 (m.; (OCH₂CH₃)₂); 2,94 (t. large; C = C CH₂C = C; J = 5,5); 2,64 à 2,32 (m.; H_a ou H_d et CH₂); 2,32 à 1,94 (m.; CH₂CH₂C = C); 1,83 à 1,58 (m.; 2CH₂); 1,58 à 1,08 (m.; CH₃(CH₂)₃ et H_a ou H_d d.d. à 1,46; (OCH₂CH₃)₂ t à 1,20; J = 7,2); 0,91 (t., CH₃; J = 5,7).

141 I.R. (film; v) : 3350 (large, OH); 2035; 1970; 1963 (C ≡ O).

R.M.N. (CDCl₃, δ) : 5,65 à 5,07 (m.; H_b, H_c et 4H oléfiniques); 3,93 à 3,35 (m.; CH₂OH); 2,87 (t. large; C = C CH₂C = C; J = 5,4); 2,85 à 2,55 (OH); 2,30 à 1,84 (m.; CH₂CH₂C = C et H_a ou H_d); 1,75 à 1,10 (m.; CH₃(CH₂)₃ et H_a ou H_d); 0,91 (t.; CH₃; J = 5,7).

4) Décomplexation de 140 : acétal 142



A une solution de 101 mg (0,2 mMole) de complexe 140 dans 2 cm³ d'alcool à 95°, on ajoute sous agitation 620 mg (19 eq.) de chlorure ferrique anhydre et on abandonne 1 heure à la température ambiante. Le mélange est alors additionné d'eau (20 cm³) puis épuisé deux fois à l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées 2 fois à l'eau. Après séchage (Na₂SO₄) puis distillation sous vide des solvants, le produit obtenu (84 mg) est purifié par flash-chromatographie sur Florisil (8,4 g). Avec un mélange 25/75 d'éther-éther de pétrole on élue d'abord des impuretés apolaires puis l'acétal 142 (Rf = 0,62 sur plaques analytiques, éluant : mélange 1/1 éther éther de pétrole). L'élution est poursuivie avec un mélange 75/25 d'éther-éther de pétrole permettant d'isoler le reste de 142, suivi d'un produit plus polaire (22 mg, Rf = 0,18 dans les mêmes conditions que ci-dessus), dont la structure n'a pas été établie.

142 : 31 mg, huile jaune pâle; Rdt = 49%.

I.R. (film, v) : 1677, 1657, 1596, 1568 (C = C).

R.M.N. (CDCl₃, δ) : 7,25 à 5,10 (m.; 9H, 8H oléfiniques et C = C-CH-O); 4,60 à 4,44 (m.; -O-CH-OEt); 3,82 à 3,39 (m.; O-CH₂-CH₃); 3,04 (t.; large; C = C CH₂-C = C; J = 6,4); 2,75 à 2,50 (m. CH₂ CHOEt); 2,24 à 1,96 (m.; CH₂-CH₂-C = C); 1,90 à 1,61 (m.; CH₂-CH₂ cycliques); 1,59 à 1,13 (m.; CH₃(CH₂)₃ et OCH₂ CH₃, t. à 1,25); 0,95 (m.; CH₃).

Spectrométrie de masse : Masse moléculaire calculée pour C₂₁H₃₄O₂ 318,2559; trouvée 318,2536.

Bibliographie

- (1) E.J. COREY, H. PARK, A.E. BARTON et Y. NII, *Tetrahedron Lett.*, 21, 4243 (1980) ; E.J. COREY et J. KANG, *Tetrahedron Lett.*, 23, 1651 (1982).
- (2) E.J. COREY, S.S. KANTNER et P.T. LANSBURY, Jr., *Tetrahedron Lett.*, 24, 265 (1983).
- (3) D.M. BAILEY et L.W. CHAKRIN, *Ann. Rep. Med. Chem.*, 16, 213 (1981) et réf. citées.
- (4) J.R. PFISTER et D.V.K. MURTHY, *J. Med. Chem.* 26, 1099 (1983).
- (5) G.D. PERCHONOCK, J.A. FINKELSTEIN, I. UZINNSKAS, J.G. GLEASON, H.M. SARAU et L.B. CIESLINSKI, *Tetrahedron Lett.*, 24, 2457 (1983).
- (6) Y. ARAI, K. SHIMOJI, M. KONNO, Y. KONISHI, S. OKUYAMA, S. IGUCHI, M. HAYASMI, T. MIYAMOTO et M. TODA, *J. Med. Chem.*, 26, 72 (1983).
- (7) E.J. COREY, J.R. CASHMAN, S.S. KANTER et S.W. WRIGHT, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 1503 (1984).
- (8) K.C. NICOLAOU, N.A. PETASIS et S.P. SEITZ, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1195 (1981).
- (9) R. ZAMBONI et J. ROKACH, *Tetrahedron Lett.*, 24, 331 (1983).
- (10) R.N. YOUNG, W. COOMBS, Y. GUINDON, J. ROKACH, D. D. ETHIER et R. HALL, *Tetrahedron Lett.*, 22, 4933 (1981).
- (11) E.J. COREY et D.J. HOOVER, *Tetrahedron Lett.*, 23, 3463 (1982).
- (12) Y. GIRARD, M. LARUE, T.R. JONES et D. ROKACH, *Tetrahedron Lett.*, 23, 167 (1982).
- (13) J.M. DRAZEN, R.A. LEWIS, K.F. AUSTEN, M. TODA, F. BRION, A. MARFAT et E.J. COREY, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 78, 3185 (1981) ; R.A. LEWIS, J.M. DRAZEN, K.F. AUSTEN, M. TODA, F. BRION, A. MARFAT et E.J. COREY, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 78, 4579 (1981).
- (14) P. SHEARD dans "SRS-A and leukotrienes" édité par P.J. PIPER, John Wiley and Sons, Chichester (1981), p. 209 et suivantes.
- (15) R.J. ASHACK, L.P. Mc CARTY, R.S. MALEK, F.R. GOODMAN et N.P. PEET, *J. Med. Chem.*, 23, 1022 (1980).

- (16) H.R. MORRIS, P.J. PIPER, G.W. TAYLOR et J.R. TIPPINS, Prostaglandins, 19, 371 (1980).
- (17) R.V. PANGANAMALA, J.S. MILLER, E.T. GWEBU, H.M. SHARMA et D.G. CORNWELL, Prostaglandins, 14, 261 (1977).
- (18) O. RADMARK, C. MALMSTEN et B. SAMUELSSON, FEBS Lett., 110, 213 (1980).
- (19) M.I. SIEGEL, R.T. Mc CONNELL, R.W. BONSER et R. CUATRE-LASAS, Prostaglandins, 21, 123 (1981).
- (20) J.R. WALKER et W. DAWSON, J. Pharm. Pharmacol., 31, 778 (1979).
- (21) J. BAUMANN, F.V. BRUCHHAUSEN et G. WURM, Prostaglandins, 20, 627 (1980).
- (22) M. SHIRAISHI et S. TERAQ, J. Chem. Soc. Perkin I, 1591 (1983); T. YOSHIMOTO, C. YAKOYAMA, K. OCHI, S. YAMAMOTO, Y. MAKI, Y. ASHIDA, S. TERAQ et M. SHIRAISMI, Biochimica et Biophysica Acta, 713, 470 (1982).
- (23) F. HUET, A. LECHEVALLIER, M. PELLET et J.M. CONIA, Synthesis, 63 (1978).
- (24) A. MONPERT, Thèse de Docteur-Ingénieur, Rennes, Juillet 1983
- (25) A.J.G. PETERSE, Ac. DEGROOT, P.M. VAN LEEUWEN, N.H.G. PENNERS et B.H. KONING, Rec. Trav. Chim. Pays Bas, 97, 124 (1978).
- (26) E.J. COREY, P.B. HOPKINS, A.E. BARTON, B. BANGERTER et P. BORGEAT, Tetrahedron, 38, 2653 (1982) ; P. LOFTUS et P.R. BERNSTEIN, J. Org. Chem., 48, 40 (1983).
- (27) B.H. LIPSHUTZ et D.F. HARVEY, Synth. Comm., 12, 267 (1982).
- (28) A. GORGUES, Bull. Soc. Chim. Fr., 529 (1974).
- (29) R.J.P. CORRIU, V. HUYNH et J.J.E. MOREAU, Tetrahedron Lett., 25, 1887 (1984).
- (30) E.J. COREY, D.A. CLARK, A. MARFAT et G. GOTO, Tetrahedron Lett., 21, 3143 (1980).
- (31) R. RAWLS, Chem. Eng. News, 9 Fév. 1981, p. 24.
- (32) N.A. CLINTON et C.P. LILLYA, J. Am. Chem. Soc., 92, 3065 (1970).
- (33) J.M. LANDESBURG et J. SCIECZKOWSKI, J. Am. Chem. Soc., 93, 972 (1971).
- (34) R. GREE, J. KESSABI, P. MOSSET, J. MARTELLI et R. CARRIE, Tetrahedron Lett., 25, 3697 (1984).
- (35) R. RATCLIFFE et R. RODEHORST, J. Org. Chem., 35, 4000 (1970).
- (36) U.T. BHALERAO, J.J. PLATTNER, H. RAPOPORT, J. Am. Chem. Soc., 92, 3429 (1970).

CHAPITRE III

ESSAIS D'EPOXYDATION EN α DE COMPLEXES BUTADIENE-FER TRICARBONYLE. UTILISATION DE CATIONS PENTADIENYLES COMPLEXES AU FER-TRICARBONYLE POUR LA SYNTHÈSE D'ALCOOLS ET D'ETHERS DIENIQUES E, Z.

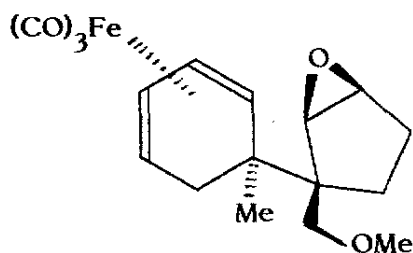
INTRODUCTION

Il a été montré à de nombreuses reprises que la complexation par un métal de transition modifie considérablement la réactivité de la molécule étudiée. Cette transformation peut être mise à profit de différentes manières (stabilisation d'entités peu stables, protection de systèmes réactionnels, changements de sélectivité des réactions, etc...). La modification de réactivité peut s'avérer

dans certains cas défavorable : nous en avons vu un exemple dans le premier chapitre lors des essais d'utilisation de cyanohydrines complexées ; un second exemple sera décrit dans la première partie de ce chapitre lors des essais de synthèse d'époxydes en α de complexes butadiène-fer tricarbonyle. La complexation sera par contre à nouveau extrêmement utile dans la seconde partie de ce chapitre où nous décrirons un travail préliminaire effectué sur l'utilisation de cations pentadiényles complexes : ils permettent notamment des synthèses hautement stéréosélectives d'alcools ou d'éthers diéniques E, Z.

I - ESSAIS DE SYNTHÈSE D'EPOXYDES EN α DE COMPLEXES BUTADIENE-FER TRICARBONYLE.

La voie C mentionnée dans l'introduction pour la synthèse des leucotriènes modifiés implique la synthèse d'époxydes en α du motif butadiène-fer tricarbonyle puis l'ouverture de l'époxyde par un nucléophile. Il est clair que la synthèse d'un époxyde en présence du motif $\text{Fe}(\text{CO})_3$ peut poser un problème délicat a priori ; il n'existe pas à notre connaissance d'époxyde α -substitué par le complexe $\text{Fe}(\text{CO})_3$. Pearson et coll. ⁽¹⁾ ont décrit le composé 143 lors de synthèses de molécules de type tricothécène, mais l'époxyde est dans ce cas plus éloigné du motif fer-tricarbonyle.



143

Toutes les approches que nous avons tentées pour la synthèse d'époxydes en α de complexes butadiène-fer tricarbonyle ont échoué. Nous les résumerons brièvement.

a - Essais d'époxydation directe de 3

Le schéma I résume les essais effectués à partir de 3. Dans les cinq premiers cas on n'observe pas la formation d'époxydes et l'aldéhyde de départ est récupéré.

a) Réaction de Darzens.

b) Action du méthylure de triméthylsulfonium, généré dans les conditions des réactions par transfert de phase ⁽²⁾.

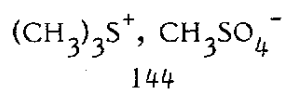
c) Réaction du méthylure de triphénylarsonium ⁽³⁾.

d) Réaction de l'ylure d'arsonium allylique ⁽⁴⁾.

e) Réaction de l'anion de la N-tosylsulfinylimine ⁽⁵⁾.

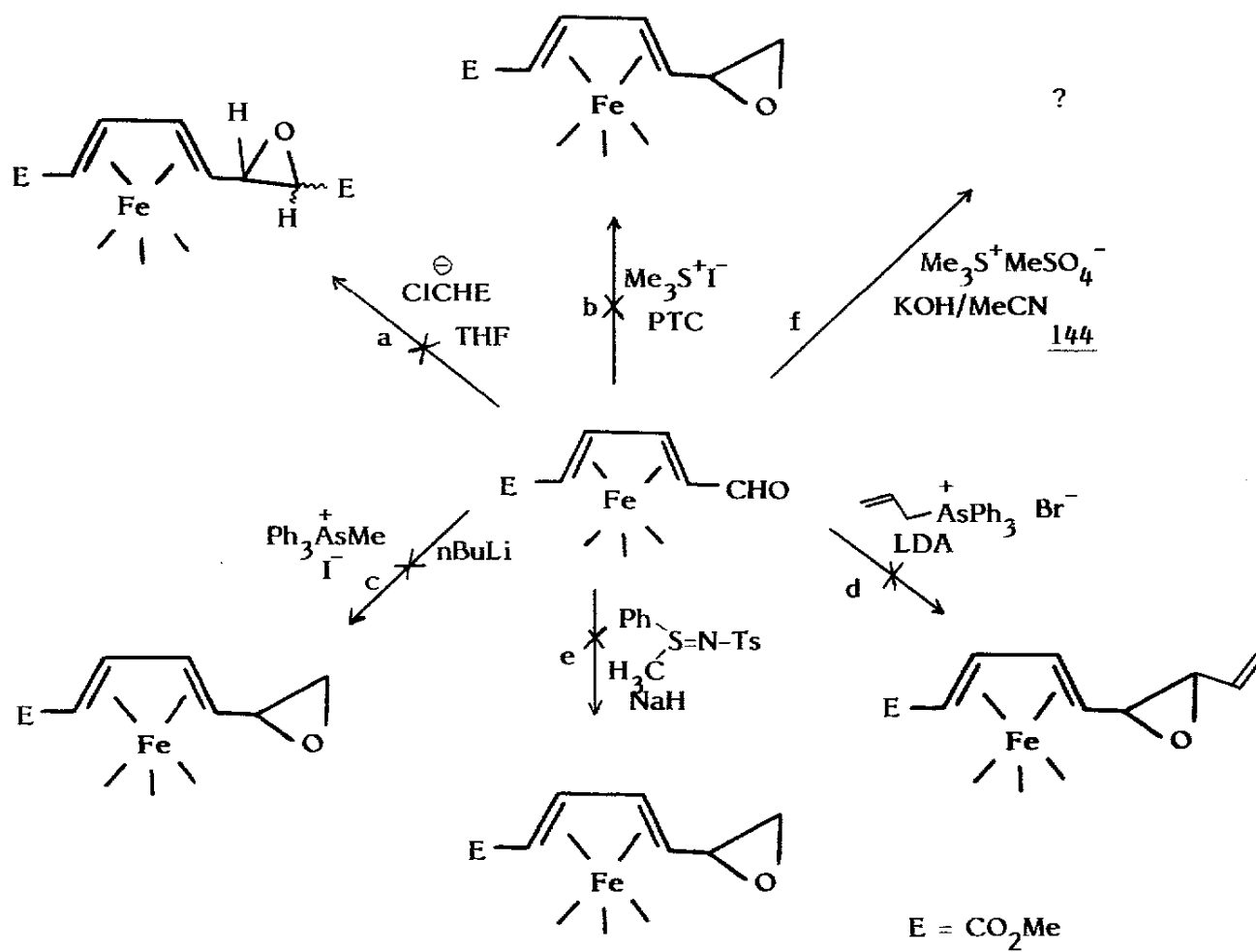
Le sel 144 est un réactif très intéressant pour l'époxydation d'aldéhydes et de cétones.

Comme nous l'avons montré dans une étude qui a été conduite simultanément à ce travail et qui sera décrite en annexe. ce sel se caractérise en particulier par une réactivité élevée dans

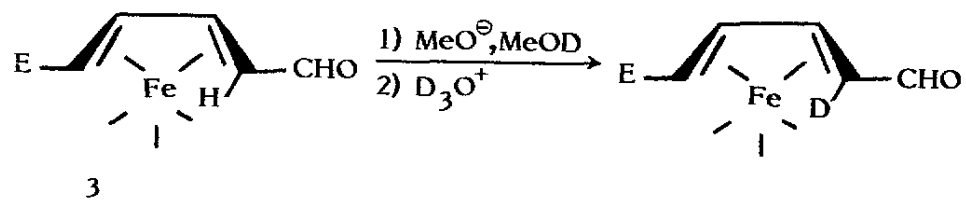


les conditions de réactions par transfert de phase. 144 réagit avec 3 en solution dans de l'acétonitrile contenant 0,5 % d'eau et en présence de pastilles de potasse. L'aldéhyde 3 disparaît du milieu réactionnel mais il n'a pas été possible d'isoler ou de caractériser l'époxyde recherché ; il y a dégradation complète de la molécule dans ces conditions.

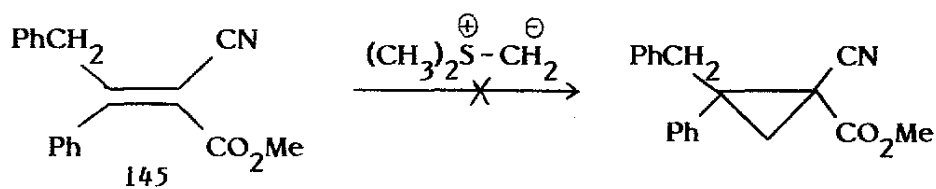
Schéma I



Une explication possible à ces échecs est suggérée par les travaux de Markezich : il a montré que l'échange, en milieu basique, d'un proton en α de l'aldéhyde sur le complexe 3 était très aisé ⁽⁶⁾ :



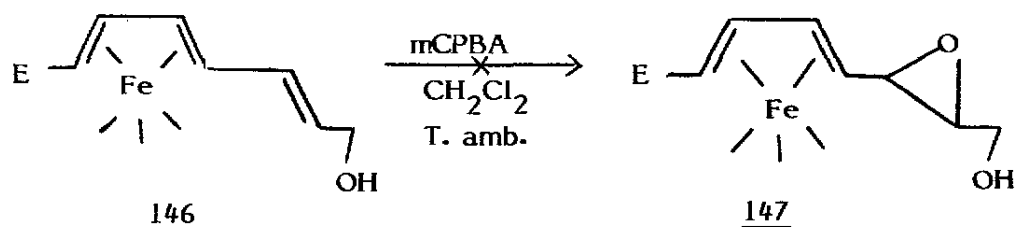
Il est donc possible que pour toutes les réactions précédentes, effectuées en milieu basique fort, il y ait arrachement du proton en α de l'aldéhyde et formation de l'anion ce qui empêche toute réaction. On peut rapprocher ce résultat de travaux antérieurs effectués au laboratoire : aucune addition n'est observée dans les réactions d'ylures avec des oléfines gem diactivées comme 145



par exemple ⁽⁷⁾.

Remarque :

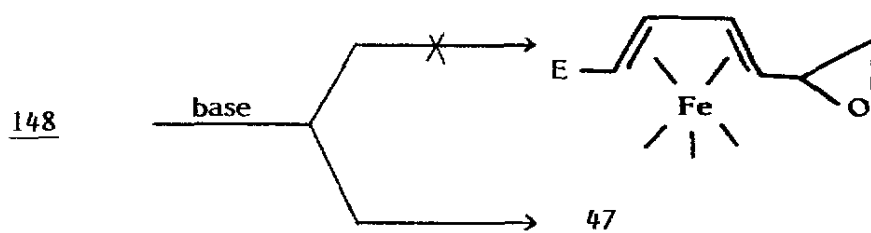
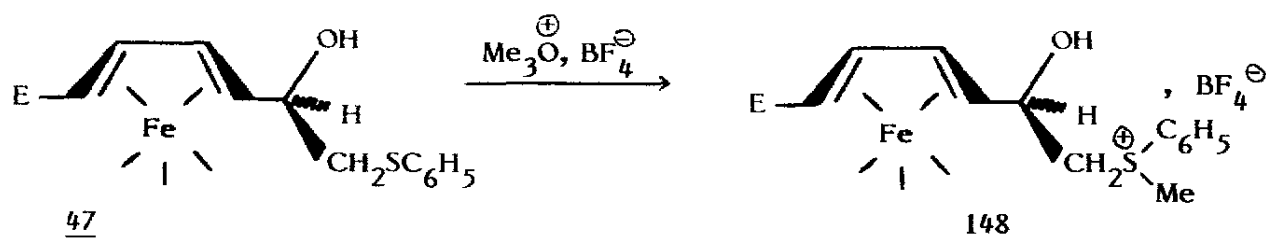
Dans le cadre d'autres travaux, il a été observé au laboratoire ⁽⁸⁾ que la réaction de l'alcool insaturé 146 avec l'acide meta-chloroperbenzoïque ne conduit pas à l'époxyde recherché : on observe seulement une dégradation lente du produit de départ.



b - Utilisation de β -hydroxysulfures ⁽⁹⁾

Compte tenu des échecs précédents, il semblait qu'une réaction de type intramoléculaire pouvait s'avérer préférable dans le cas de ces complexes.

Le β -hydroxysulfure 47 dont la synthèse a été décrite au chapitre I donne, par réaction avec le sel de Meerwein ⁽¹⁰⁾ (CH_2Cl_2 , temp. amb., Rendement quantitatif), le sel de sulfonium 148.

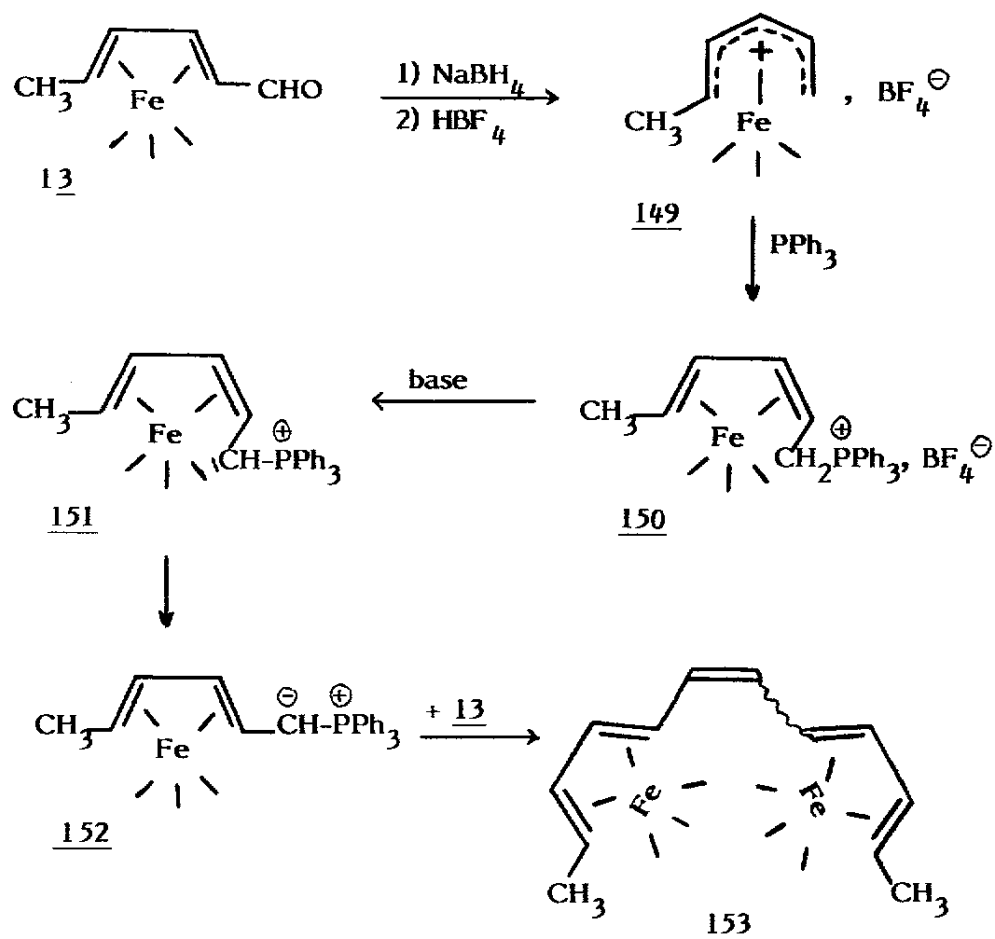


L'action de diverses bases (triéthylamine, DBU, soude en solution aqueuse) ne conduit pas à l'époxyde recherché mais à l'hydroxysulfure initial par déméthylation. Un résultat analogue a été obtenu en utilisant le sel préparé avec le fluoroborate de triéthylxonium.

c - Synthèse et réactivité du sel de sulfonium 155

Salzer et coll. ont décrit récemment la synthèse et l'utilisation de phosphoranes en α de complexes * (schéma II) (11).

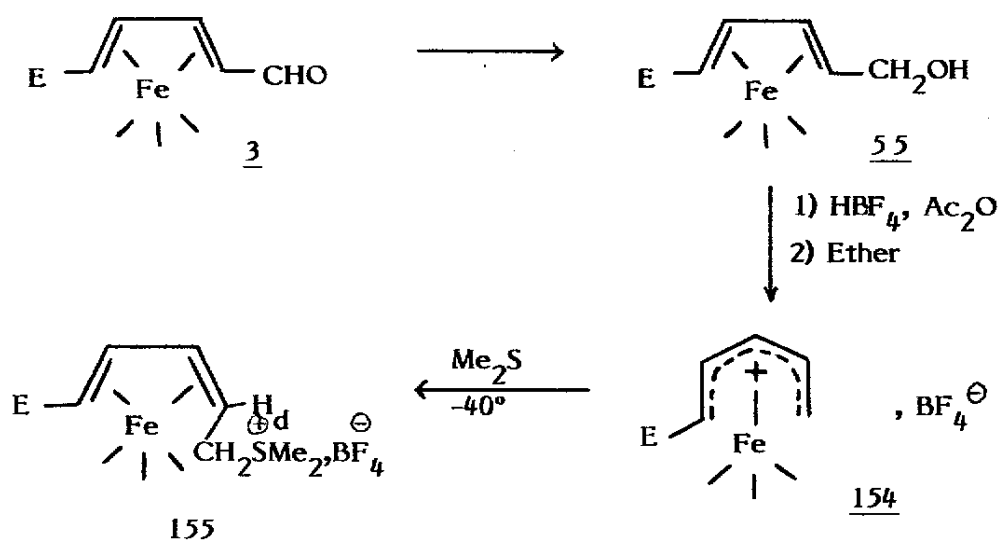
Schéma II



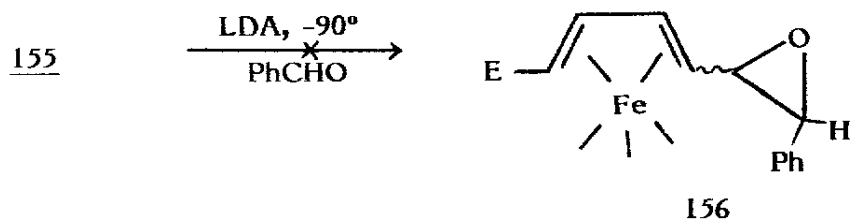
* Il est à noter que **150** s'isomérisé en complexe E,E après 48 heures dans CDCl_3 ou en présence de quantités catalytiques de CD_3ONa dans CD_3OD .

Il semblait donc particulièrement intéressant de tenter la synthèse d'un ylure de soufre analogue à 151 ou 152.

Le sel de sulfonium 155 est préparé de la même manière à partir de 3 : réduction (KBH_4 , EtOH, Rdt quantitatif) pour donner l'alcool 55 qui traité en milieu acide fort conduit (Rdt = 72 %) au cation 154. La réaction de ce dernier avec le diméthylsulfure



(CH_2Cl_2 , -40° , Rdt quantitatif) donne le sel de sulfonium 155. Ce composé ne s'est pas révélé très stable et doit être utilisé rapidement. Ses caractéristiques de RMN (cf. partie expérimentale) sont en accord avec la structure proposée. La stéréochimie au niveau du complexe est attribuée par analogie avec les travaux de Salzer⁽¹¹⁾ on notera d'ailleurs que le déplacement chimique de H_d (3,45 ppm) est parfaitement en accord avec cette attribution. Ce sel a été traité par le diisopropylamide de lithium (LDA), en présence de ben-



zaldéhyde pour essayer de piéger l'ylure intermédiaire. Nous n'avons

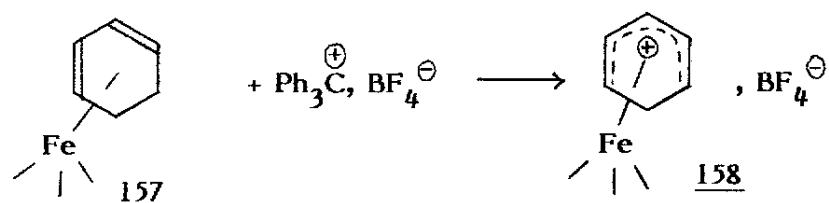
observé aucune trace de l'époxyde recherché 156, quelque soit la température (-60° ; -90°) ; il y a semble-t-il décomposition totale du complexe dans ces conditions.

Compte tenu de la fragilité de 155, nous n'avons pas étudié les possibilités d'isomérisation $E, Z \rightarrow E,E$ au niveau du sulfonium complexe 155.

II - UTILISATION DE CATIONS PENTADIENYLES COMPLEXES POUR LA SYNTHÈSE D'ALCOOLS OU D'ETHERS DIENIQUES E, Z .

I - Rappels bibliographiques

Il a été établi dès 1960 que la complexation par $\text{Fe}(\text{CO})_3$ stabilise le cation cyclohexadiényle 158 ⁽¹²⁾ :



Celui-ci est non seulement facilement préparé à partir du complexe 157, mais il peut même être recristallisé dans l'eau.

Dans le cas des cations *acycliques*, deux formes "cisoïde" 159 et "transoïde" 160 peuvent être envisagées ; d'assez nombreux



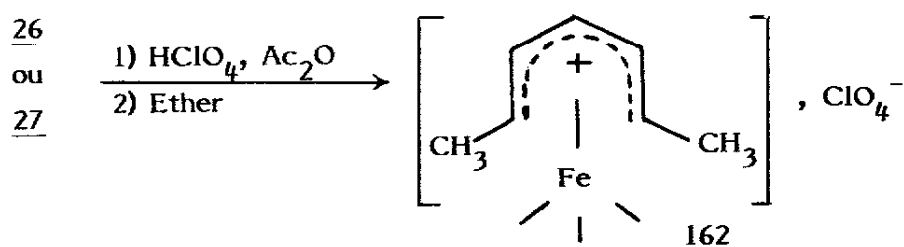
travaux ont été effectués afin :

- a) d'établir la structure des cations de ce type.
- b) d'étudier leur réactivité vis à vis de nucléophiles variés.

Nous résumerons à l'aide du schéma III les conclusions de ces travaux sur l'exemple des cations dérivant des alcools 26 et 27, qui ont été les plus étudiés :

a) *Synthèse et structure des cations*

Il a été montré par Mahler et Pettit dès 1963 ⁽¹³⁾ que l'action d'acide perchlorique ou fluoroborique dans l'anhydride acétique sur les alcools 26 ou 27, suivie d'addition d'éther anhydre

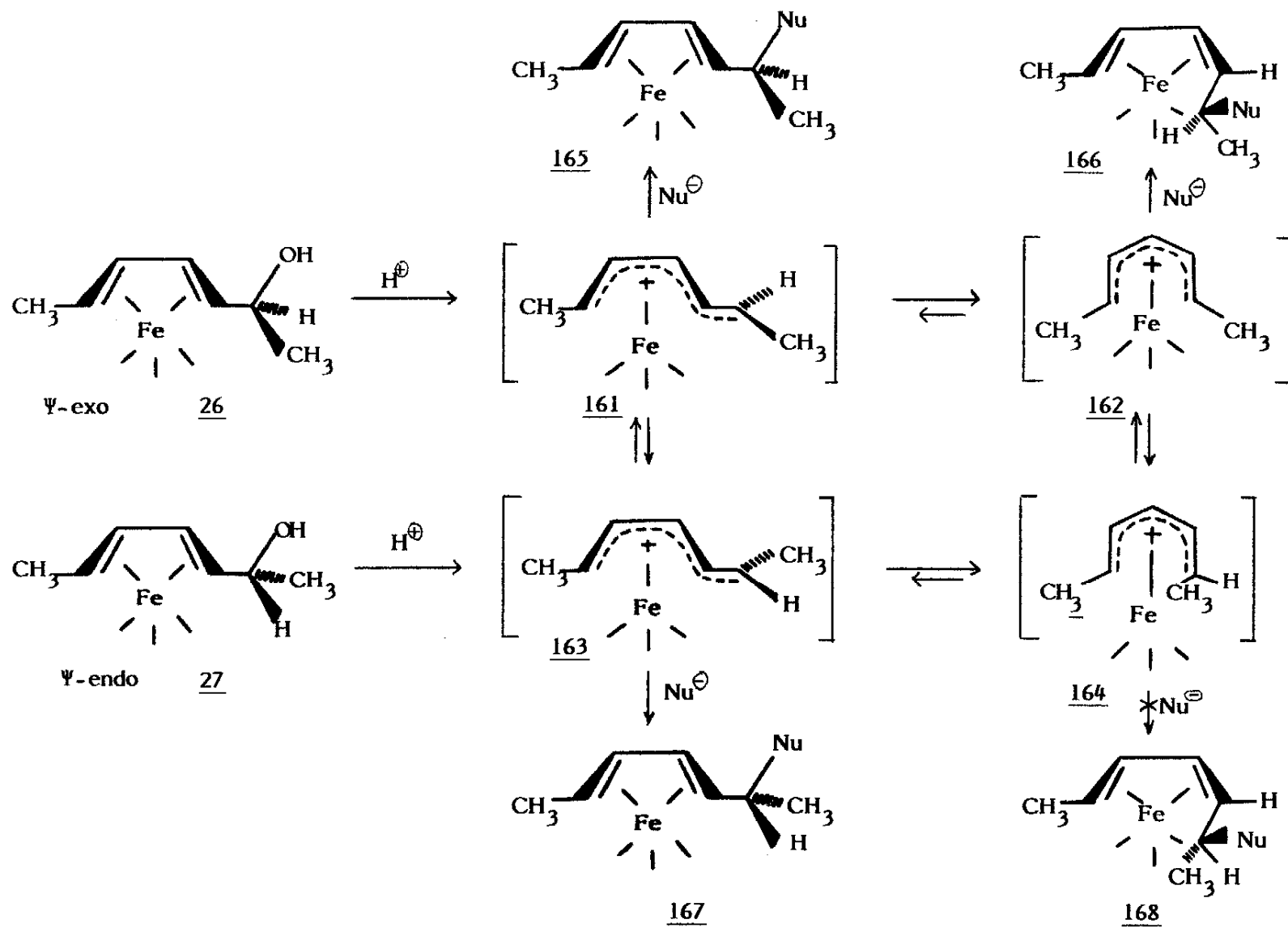


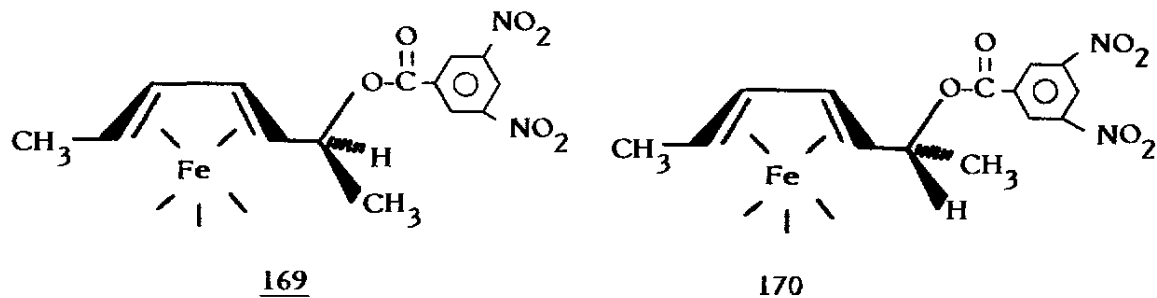
conduisait au *même cation cristallisé* 162. La structure cisoïde de ce cation a été établie, notamment à l'aide de la RMN ⁽¹³⁾.

- Une étude RMN de l'évolution de ces alcools en milieu hyperacide a montré que, pour le dérivé Ψ endo 27, il y a passage par un cation isomère 164, qui évolue vers 0°C pour donner le composé thermodynamique 162 ⁽¹⁴⁾. Ce résultat a été confirmé avec d'autres alcools complexes ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾.

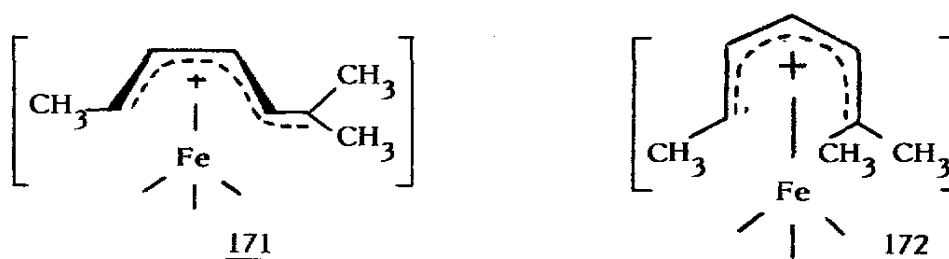
- L'existence intermédiaire de cations "transoïdes" a été invoquée dès les premiers travaux de Mahler et Pettit pour interpréter les réactions de nucléophiles ⁽¹³⁾. Elle a été reprise peu de temps après par Clinton et Lillya pour interpréter la solvolysé des dinitrobenzoates 169 et 170 (réaction $\text{S}_{\text{N}}1$ avec rétention de configuration) ⁽¹⁶⁾.

Schéma III





Un cation "transoïde" 171 a même pu être caractérisé par RMN et son équilibre avec la forme cisoïde 172 a été mis en évidence ⁽¹⁴⁾.



b) Réactivité de ces cations

La réactivité de ces cations dépend essentiellement de la nature du nucléophile et des conditions de réaction. Il faut distinguer deux cas suivant que l'on fait réagir le nucléophile sur des cations isolés cristallisés ou que l'on parte des alcools pour former les cations piégés in situ par des nucléophiles.

b₁ - Cations cristallisés

Les réactions avec le cation 162 conduisent, en fonction de la nature du nucléophile, aux complexes E, E 165 ou aux complexes E, Z 166 et dans certains cas à un mélange des deux composés :

- l'eau, le méthanol et les dérivés aromatiques (diméthoxy, triméthoxybenzènes) conduisent uniquement à 165 ⁽¹³⁾⁽¹⁷⁾.

- les organocadmiums conduisent aux dérivés E, Z 166 ⁽¹⁸⁾.
- Le cas des amines est particulièrement intéressant dans la mesure où les amines fortement basiques (pK_b 3 à 6) donnent uniquement les composés E, Z 166 alors que les arylamines de pK_b de 10 à 13 donnent uniquement les dérivés E, E 165. L'aniline (pK_b 9,4) et la paratoluidine (pK_b 8,9) ont un comportement intermédiaire ⁽¹⁹⁾.

Un point important à noter ici est que dans les deux cas, les réactions sont stéréospécifiques : un seul diastéréoisomère est obtenu. L'attaque exo par rapport au groupement $Fe(CO)_3$ conduisant à 166 a été confirmée par la structure RX de l'adduit de la méthylbenzylamine ⁽¹⁹⁾.

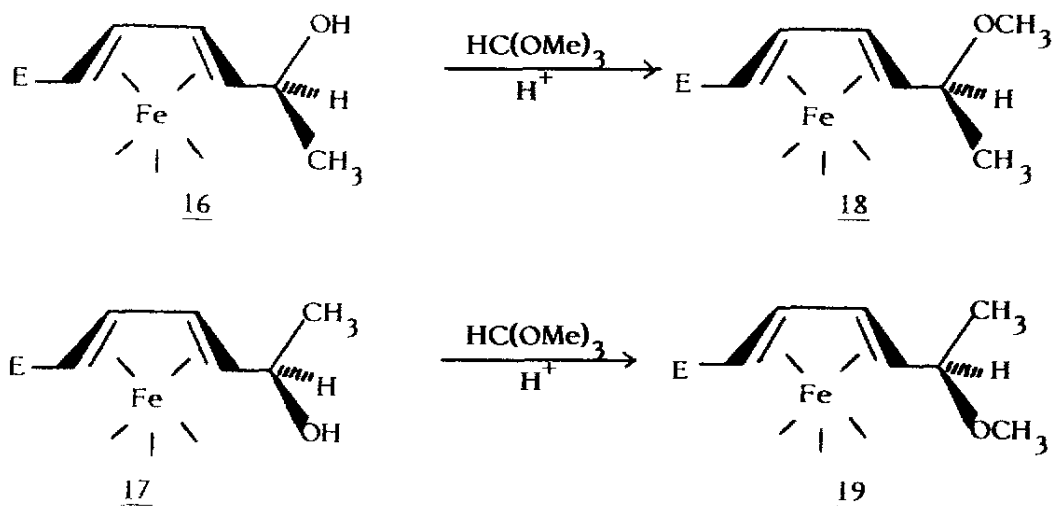
Il est à signaler qu'aucune addition directe sur 164, conduisant à 168 n'a été mise en évidence.

b₂ - Cations piégés "in situ"

La solvolysé des dinitrobenzoates 169 et 170 conduit respectivement et de façon stéréospécifique aux alcools correspondants. Ce résultat est interprété par l'action de OH^- sur les deux cations transoïdes 161 et 163 intermédiairement formés et qui sont piégés in situ par le nucléophile.

Remarque :

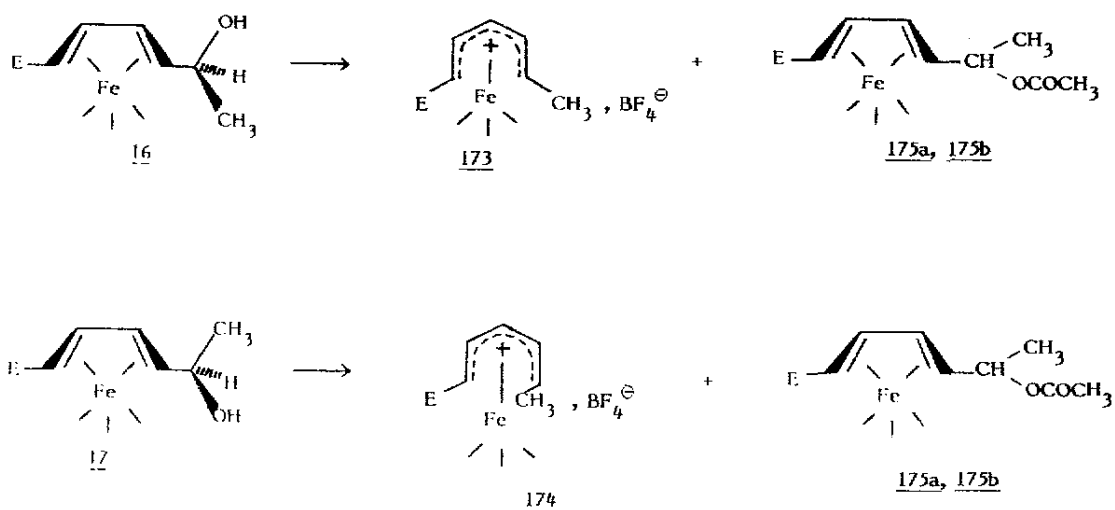
On retrouve ici une situation identique à celle que nous avons observée précédemment lors de la protection des alcools complexes 16 et 17 : la réaction était stéréospécifique et avec rétention de configuration ; donc il est raisonnable d'envisager aussi un mécanisme passant par des carbocations pentadiényles complexés au motif fer-tricarbonyle.



2 - Synthèse et réactivité des cations pentadiényles complexés portant un groupe ester en position 1.

a) Synthèse

L'alcool Ψ exo 16 conduit, en utilisant les conditions décrites par Mahler et Pettit (addition de 16 dans un mélange $\text{HBF}_4 + (\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ puis précipitation à l'éther anhydre) au cation 173 (Rdt = 66 %). La phase organique résiduelle contient un mélange



des deux acétates diastéréoisomères 175a et 175b qui ont été séparés par chromatographie.

La même réaction, à partir de l'alcool Ψ -endo 17, conduit à un cation (Rdt = 50 %) *différent* du précédent, accompagné également du mélange des deux acétates 175a et 175b.

Par analogie avec les travaux de la littérature, nous avons attribué au premier cation la structure syn-syn 173 et au second la structure syn-anti 174. Il ne nous a malheureusement pas été possible d'obtenir de spectre RMN interprétable de ces cations très peu solubles et assez instables.

Remarques :

- Les rendements en cations sont améliorés (80 % pour 173 et 68 % pour 174) en utilisant l'anhydride propionique à la place de l'anhydride acétique.

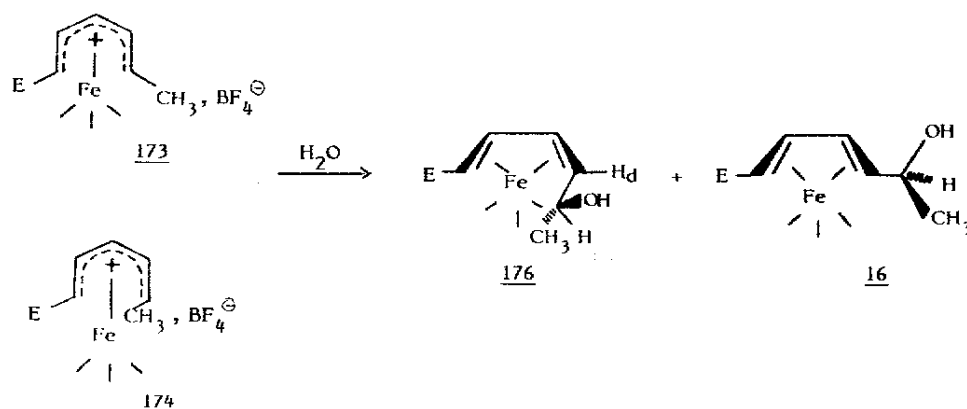
- On peut également utiliser le complexe $\text{HBF}_4 - \text{Et}_2\text{O}$ (173, Rdt = 84 %).

b) Synthèse hautement stéréosélective d'alcools diéniques E, Z fonctionnalisés

L'hydrolyse de chacun de ces cations, fraîchement préparés *, conduit au même mélange 95/5 des deux alcools complexes E, Z 176 et E,E 16 facilement séparés par chromatographie. Rdt = 75 à 80 %).

Il est intéressant de noter que pour le composé E,E, seul le dérivé Ψ exo 16 est obtenu ; de la même manière, pour le complexe E, Z 176 un seul diastéréoisomère est obtenu.

* Ces cations instables à l'air sont décomposés après quelques jours à température ambiante. La proportion de complexe E,E 16, obtenu lors de l'hydrolyse augmente (\sim 30 %) après 15 jours de stockage sous azote à -15° des cations.



Les caractéristiques de RMN ¹H de 176 (tableau I) confirment la structure E, Z ; on note en particulier le déblindage important du proton H_d (2,75 ppm) caractéristique de cette structure⁽¹⁹⁾. Par analogie avec les travaux de Musco et coll.⁽¹⁹⁾ nous avons attribué au carbone en α du complexe la stéréochimie indiquée, correspondant à une attaque "exo" de OH⁻ sur le cation 173.

Deux points sont ici particulièrement intéressants à noter

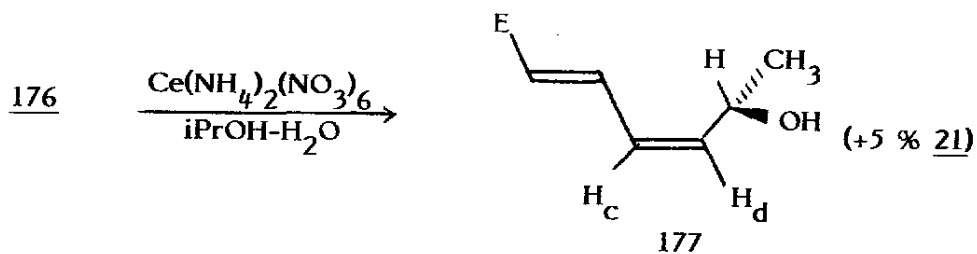
- l'effet important du groupe ester en 1 sur la réactivité du cation : avec l'eau le cation diméthylé 162 ne donne que le complexe E, E 165 (Nu = OH) alors qu'ici nous avons obtenu 95 % du dérivé E, Z 176.

- Le fait que les cations 173 et 174 obtenus à partir des alcools diastéréoisomères 16 et 17 donnent les mêmes résultats lors de l'hydrolyse, conduit à penser qu'il y a une équilibration possible de ces cations, équilibration directe ou par l'intermédiaire des cations transoïdes correspondants.

La décomplexation de l'alcool 176 effectuée dans un mélange isopropanol-eau (10/1) donne l'alcool 177 (Rdt = 80 %) accompagné d'un produit peu polaire (15-20 %) qui est vraisemblablement l'éther isopropylique correspondant *. La RMN ¹³C montre que

* La même réaction, effectuée dans le méthanol, conduit au mélange 60/40 de 177 et de son éther méthylique.

177 contient 5 % de l'isomère E,E 21. Les caractéristiques de



RMN ^1H (tableau I) confirment la stéréochimie E, Z de cet alcool ($J_{cd} = 10,8 \text{ Hz}$).

c) Synthèse d'éthers diéniques E, Z

La réaction du méthanol dans le dichlorométhane à -40° sur les cations conduit à des mélanges d'éthers E, Z 178 et E,E 18. Les pourcentages sont cette fois différents : 1/1 pour le cation 173 et 2/1 pour 174. On constate en outre que le cation 173 réagit beaucoup plus lentement.

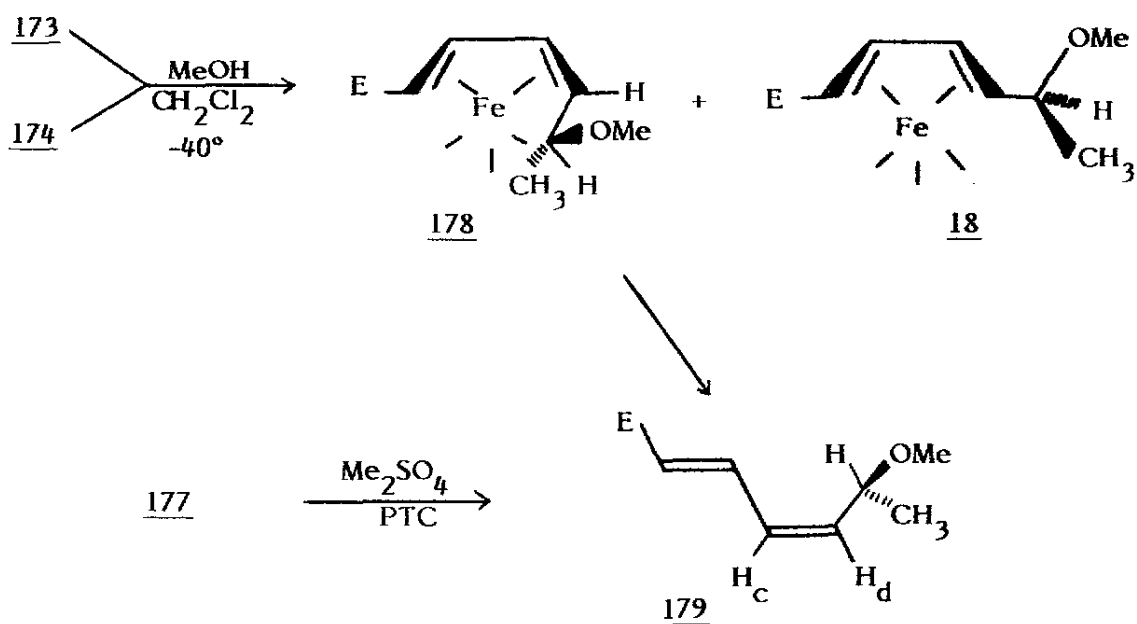
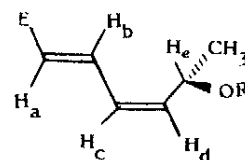
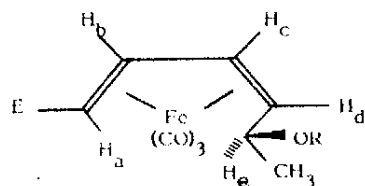


Tableau I - Caractéristiques RMN (CDCl_3) des complexes 176, 178, 177 et 179.



N°	δ_{H_a}	δ_{H_b}	δ_{H_c}	δ_{H_d}	δ_{H_e}	δ_{OCH_3}	δ_{CH_3}	δ_R	J_{ab}	J_{ac}	J_{bc}	J_{bd}	J_{cd}	J_{de}	$J_{e-\text{CH}_3}$
<u>176</u>	2,15	6,10	5,26	2,75	3,37	3,69	1,36	3,3	8,5	0,9	5,3	1,1	7,7	9,0	5,9
<u>178</u>	2,10	6,13	5,41	2,47	2,79	3,71	1,38	3,13	8,5	1,0	5,2	1,2	7,6	9,6	5,7
<u>177</u>	5,90	7,61	6,11	5,83	4,90	3,77	1,33	3,16	15,2	-	10,6	-	10,8	7,8	6,2
<u>179</u> *	5,93	7,60	6,24	5,71	4,36	3,77	1,27	3,28	15,2	0,5	11,4	0,8	10,9	8,6	6,3

* On note également $J_{ad} = 0,6$ et $J_{ce} = 0,8$.

Un seul diastéréoisomère est obtenu tant dans le cas du dérivé E, Z 178 que pour le complexe Ψ -exo E,E 18. Par analogie avec le cas précédent, nous avons attribué au composé 178 la stéréochimie indiquée. Sa décomplexation (Me_3NO , $2\text{H}_2\text{O}$ dans MeOH , Rdt $\gg 90\%$) conduit à l'éther diénique E, Z 179. Ce dernier est également obtenu directement à partir de l'alcool correspondant par méthylation dans les conditions des réactions par transfert de phase⁽²⁰⁾.

Les caractéristiques de RMN ^1H de 179 confirment la stéréochimie E, Z ($J_{\text{cd}} = 10,9 \text{ Hz}$).

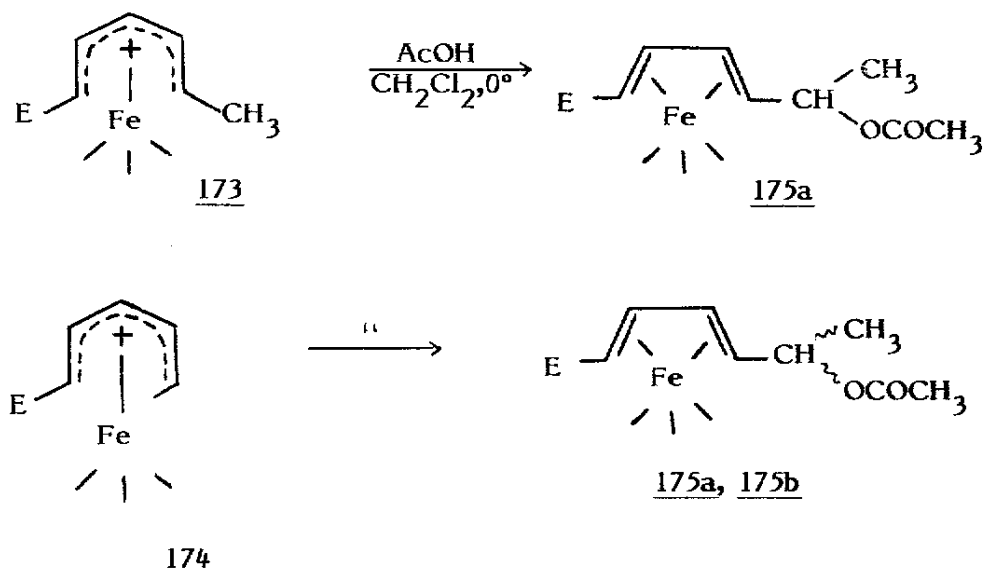
Remarque :

Dans le cadre d'une autre étude⁽²¹⁾, ces réactions ont été reprises en série chirale à partir des complexes 16 et 17 optiquement actifs. Elles ont conduit d'une manière hautement énantio-sélective (e.e. $\gg 90\%$) aux alcools et éthers diéniques E, Z fonctionnels et chiraux⁽²²⁾.

d) Synthèse des acétates diéniques E,E

Il a été mentionné au chapitre I que toutes les réactions de protection des fonctions alcools en α de nos complexes butadiène fer-tricarbonyle ont échoué dans la mesure où il s'agit de réactions en milieu basique. C'est ainsi que nous n'avons pu préparer les acétates 175a et 175b. La formation de ces composés lors de la préparation des cations 173 et 174 conduit tout naturellement à étudier l'action de l'acide acétique sur ces mêmes cations.

Les résultats sont résumés ci-dessous :



Le cation **173** réagit avec l'acide acétique dans le dichlorométhane à 0° pour conduire uniquement (Rdt > 95 %) à l'acétate **175a** qui est le diastéréoisomère le moins polaire.

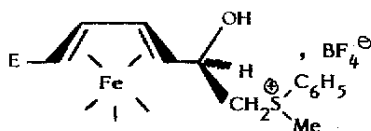
L'autre cation **174** réagit plus lentement à nouveau et conduit au mélange (55/45) des deux acétates **175a** et **175b**.

En conclusion, ces travaux préliminaires sur la chimie des cations pentadiényles fonctionnalisés complexés au fer-tricarbone montrent la modification importante introduite par le groupe ester. Des travaux complémentaires seront nécessaires pour confirmer la structure de ces cations et préciser les équilibres éventuels entre eux. De telles études devraient permettre de mieux analyser les différents facteurs qui conditionnent leur réactivité.

Sur le plan synthétique, ils ouvrent déjà une nouvelle voie intéressante à la synthèse d'alcools ou d'éthers diéniques E, Z fonctionnalisés. A partir de ces cations, la réaction d'autres nucléophiles doit désormais être envisagée avec comme objectif la formation stéréo (voire énantio-) sélective, des liaisons C-C en α du motif butadiène-Fe(CO)₃.

Partie Expérimentale

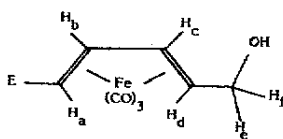
I - SEL DE SULFONIUM 148



A une solution de 404 mg (1 mMole) de β -hydroxysulfure 47 dans 2 cm³ de dichlorométhane anhydre, on ajoute 163 mg (1,1 mMoles) de tétrafluoroborate de triméthylloxonium ⁽¹⁰⁾ puis purge sous azote. Après 105 mn. d'agitation à température ambiante à l'abri de la lumière, le sel d'oxonium a disparu, le mélange est additionné de 50 cm³ d'eau et épuisé trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄) et les solvants distillés sous vide. On obtient d'une manière pratiquement quantitative (500 mg) le sel de sulfonium 148 qui est utilisé directement pour les réactions ultérieures. Nous n'avons pu obtenir de spectre R.M.N., convenablement résolu, de ce sel.

II - SEL DE SULFONIUM 155

1) Alcool 55



A une solution refroidie à 0° de 560 mg (2 mMoles) d'aldéhyde 3 dans 6 cm³ d'alcool à 95° et 3 cm³ de THF, on ajoute sous agitation magnétique une solution de 55 mg (1 mMole ; 2 eq.) de borohydrure de potassium dans 3 cm³ d'eau et 0,1 cm³ d'une solution aqueuse de soude 1N. Après 45 minutes de réaction à 0°, le mélange est additionné d'eau et épuisé trois fois à l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées deux fois à l'eau. Après séchage (Na₂SO₄) et distillation des solvants, on obtient environ 600 mg d'alcool 55 (huile orangée) qui est utilisée directement pour l'étape suivante.

55 : I.R. (film., ν): 3400 (large, OH); 2051, 1982 ($C \equiv O$); 1706, 1690 ($C = O$).

R.M.N. ($CDCl_3$, δ) : 5,85 (d.d.d.; H_b ; $J_{ab} = 7,9$; $J_{bc} = 4,9$; $J_{bd} = 1,0$); 5,44 (d.d.d.; H_c ; $J_{cd} = 8,5$; $J_{ac} = 1,0$); 3,84 (d.d.; H_e ; $J_{de} = 4,7$; $J_{ef} = 12,0$); 3,73 (d.d.; H_f ; $J_{df} = 7,2$); 3,71 (s.; CO_2Me); 3,00 à 2,70 (large; OH); 1,51 (d.d.d.d.; H_d); 1,14 (d.d.; H_a).

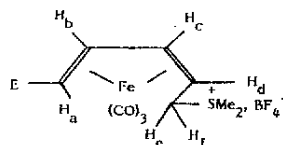
2) Fluoborate 154



Dans un erlenmeyer de 10 cm³ refroidi par un mélange glace-sel, on introduit 0,5 cm³ d'acide fluoborique aqueux à 50% puis goutte à goutte sous agitation 1 cm³ d'anhydride acétique suivi d'une solution de 600 mg (2 mmoles) d'alcool 55 dans 0,8 cm³ d'anhydride acétique. Après 30 minutes de réaction, le mélange est additionné d'éther sec. Le fluoborate 154 qui est d'abord sous forme d'un dépôt pâteux cristallise rapidement. Il est lavé plusieurs fois à l'éther sec puis séché sous vide au dessiccateur.

154 : 510 mg de cristaux jaunes fondant à 175° avec décomposition rapide à partir de 160°; Rdt = 72%.

3) Sel de sulfonium 155

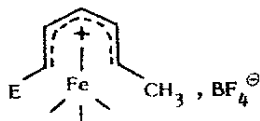


A une suspension refroidie sous azote vers -45° de 510 mg (1,45 mmoles) de fluoborate 154 dans 10 cm³ de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte sous agitation une solution de Me₂S (0,53 cm³; 7,2 mmoles; 5 eq.) dans 5 cm³ de dichlorométhane. Après quelques minutes de réaction, la solution jaune obtenue est distillée sous vide. L'huile visqueuse orangée obtenue est lavée par de l'éther anhydre contenant un peu de dichlorométhane. Ce sel de sulfonium est caractérisé uniquement à l'aide de la R.M.N.

155 : 594 mg; huile orangée; Rdt = 99%.

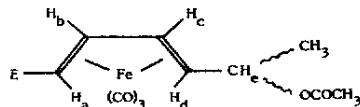
R.M.N. ($(CD_3)_2CO$, δ): 6,15 à 5,80 (m.; H_b et H_c); 4,06 (d.d.; H_e ; $J_{de} = 3,5$; $J_{ef} = 12,8$); 3,78 (d.d.; H_f ; $J_{df} = 7,5$); 3,67 (s.; CO_2Me); 3,45 (d.d.d.; H_d ; $J_{cd} \sim 8$); 3,10 (s.; CH_3); 1,60 (d. large; H_a ; $J \sim 8$).

III - CATION 173



1) Réaction avec l'acide fluoborique aqueux à 50% dans l'anhydride acétique.

Dans un erlenmeyer de 10 cm³ plongé dans un bain réfrigérant à -15°, on introduit 0,5 cm³ d'acide fluoborique aqueux à 50% puis goutte à goutte sous agitation 1 cm³ d'anhydride acétique. Une solution de 592 mg (2 mMoles) d'alcool 16 dans 0,8 cm³ d'anhydride acétique et 0,8 cm³ de dichlorométhane est alors ajoutée goutte à goutte. Le récipient contenant l'alcool est rincé deux fois avec 0,1 cm³ de dichlorométhane. Le mélange devient orangé et des cristaux apparaissent rapidement. La température ne doit pas descendre au dessous de -15°, sinon le rendement chute considérablement (ceci est également vrai lors de la préparation de 174). Après 30 mn. de réaction, le mélange est versé dans 30 cm³ d'éther sec. Le dépôt visqueux formé cristallise rapidement. Le fluoroborate 173 obtenu est lavé quatre fois à l'éther sec puis séché sous vide au dessiccateur à l'abri de la lumière. On obtient 483 mg de poudre jaune (Rdt = 66%) fondant vers 155° avec décomposition rapide à partir de 130°. Ce sel est utilisé directement pour les réactions ultérieures. Les solutions étherées de lavage réunies sont traitées par une solution diluée d'ammoniaque jusqu'à pH basique puis lavées deux fois à l'eau. Après séchage (Na₂SO₄) et distillation des solvants le résidu obtenu est chromatographié sur des plaques de silice, (une élution avec le mélange 1/1 éther-éther de pétrole). Les 2 acétates 175a et 175b se séparent facilement.



175a Rf = 0,54; 104 mg (Rdt = 15% par rapport à 16). cristaux jaunes ; F = 60° (n-hexane).

I.R. (Nujol, v) : 2057, 2048, 1987 (C ≡ O); 1732; 1709 (C = O).

R.M.N. (CDCl₃, δ) : 5,83 (d.d.d.; H_b; J_{ab} = 8,0; J_{bc} = 5,0; J_{bd} = 0,8); 5,61 (d.d.d.; H_c; J_{cd} = 8,0; J_{ac} = 0,7); 4,78 (d.q.; H_e; J_{de} = 8,3; J_{He-CH₃} = 6,4); 3,68 (s.; CO₂Me); 2,04 (s.; OCOCH₃); 1,44 (d.; CH₃; J = 6,4); 1,22 (d.d.; H_d); 1,14 (d.d.; H_a).

Analyse C₁₃H₁₄O₇Fe Calc. C% 46,18 H% 4,17
Tr. 46,3 4,2

175b Rf = 0,46; 42 mg (Rdt = 6% par rapport à 16); cristaux jaunes ; F = 74-76° (n-hexane).

I.R. (Nujol, v) : 2059, 1990 (C ≡ O); 1727, 1705 (C = O).

R.M.N. (CDCl₃, δ) : 5,83 (d.d.d., H_b, J_{ab} = 8,0, J_{bc} = 5,0; J_{bd} = 1,0); 5,31 (d.d.d.d.; H_c; J_{cd} = 8,6; J_{ac} = 1,0; J_{ce} = 0,5); 4,94 (p. large; H_e, J_{de} = 6,4; J_{He-CH₃} = 6,2); 3,68 (s., CO₂Me); 2,08 (s., OCOCH₃); 1,41 (d., CH₃; J = 6,2); 1,30 (d.d.d.; H_d); 1,02 (d.d., H_a).

Analyse C₁₃H₁₄O₇Fe Calc. C% 46,18 H% 4,17

Tr. 46,3 4,1

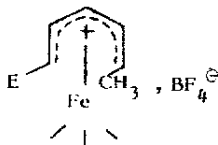
2) Réaction avec l'acide fluoborique aqueux à 50% dans l'anhydride propionique.

Dans un erlenmeyer de 10 cm³ refroidi dans un mélange glace-sel, on introduit 0,6 cm³ d'acide fluoborique aqueux à 50% puis sous agitation 0,6 cm³ d'anhydride propionique. Une solution de 592 mg (2 mmoles) d'alcool 16 dans 1,7 cm³ d'anhydride propionique est alors ajoutée goutte à goutte. Le récipient contenant l'alcool est rincé 2 fois par 0,2 cm³ d'anhydride propionique. Des cristaux apparaissent au bout de 10 à 15 minutes. Après 20 mn. de réaction entre -10 et -15° (température du bain), le mélange est versé dans l'éther sec. Le fluoborate 173 cristallise spontanément. Il est lavé cinq fois à l'éther sec puis séché sous vide à l'abri de la lumière. On obtient 584 mg (Rdt = 80%).

3) Réaction avec le complexe HBF₄ · Et₂O dans l'anhydride propionique.

A une solution de 592 mg (2 mmoles) d'alcool 16 dans 3 cm³ d'anhydride propionique refroidie par un bain à -15°, on ajoute goutte à goutte sous agitation 0,4 cm³ du complexe HBF₄ · Et₂O. Après 20 mn. de réaction, le mélange est versé dans de l'éther sec. On lave alors (4 fois) le précipité jaune obtenu avec de l'éther sec et le solide est séché sous vide à l'abri de la lumière; on obtient 614 mg de 173 (Rdt = 84%).

IV - CATION 174



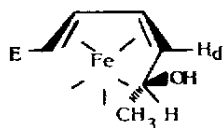
1) Réaction avec l'acide fluoborique aqueux à 50% dans l'anhydride acétique.

Dans un erlenmeyer de 10 cm³ refroidi par un bain réfrigérant à -15°, on introduit 0,5 cm³ d'acide fluoborique aqueux à 50% puis goutte à goutte sous agitation 1 cm³ d'anhydride acétique et ensuite une solution de 592 mg (2 mMoles) d'alcool 17 dans 2 cm³ de dichlorométhane et 0,8 cm³ d'anhydride acétique. Le récipient contenant l'alcool est rincé deux fois avec 0,25 cm³ de dichlorométhane. Après 30 mn. de réaction, le mélange est versé dans de l'éther sec. Comme dans le cas précédent, le fluoborate 174 forme un dépôt visqueux qui cristallise rapidement. Après quatre lavages à l'éther sec puis séchage sous vide à l'abri de la lumière, on en obtient 375 mg (Rdt = 51%) sous forme d'une poudre jaune fondant vers 155° avec décomposition rapide à partir de 130°. Les solutions éthérées de lavage contiennent les 2 acétates 175a et 175b (contrôle CCM).

2) Réaction avec l'acide fluoborique aqueux à 50% dans l'anhydride propionique.

Dans un erlenmeyer 10 cm³ plongé dans un bain réfrigérant à -15°, on introduit 0,3 cm³ d'acide fluoborique aqueux à 50% puis goutte à goutte sous agitation 0,3 cm³ d'anhydride propionique et enfin une solution de 296 mg (1 mMole) d'alcool 17 dans un mélange d'anhydride propionique (0,8 cm³) et de dichlorométhane (1 cm³). Le récipient contenant l'alcool est rincé deux fois avec 0,1 cm³ d'anhydride propionique. Après 30 mn. de réaction, le mélange est versé dans de l'éther sec. Le fluoborate 174 précipite aussitôt et est isolé comme précédemment. On en obtient 248 mg (Rdt = 68%) sous forme d'une poudre jaune un peu plus pâle que 173.

V - ALCOOL 176

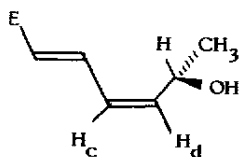


A une suspension refroidie à 0° de 500 mg (1,35 mMoles) de fluoborate 173 ou 174 *fraîchement* préparé dans 10 cm³ d'éther, on ajoute en une seule fois sous agitation magnétique de la glace. Après 5 mn. de réaction, la phase aqueuse est épuisée deux fois à l'éther. Les phases éthérées réunies sont lavées deux fois à l'eau, séchées (Na₂SO₄) et le solvant est distillé sous vide. Le produit obtenu est chromatographié sur des plaques de silice. Une élution avec le mélange éther-éther de pétrole 85/15). Une faible quantité (20 à 40 mg; Rdt = 5 à 10%) d'alcool 16 (Rf = 0,45) se sépare aisément de l'alcool 176 (Rf = 0,30).

176 320 mg d'huile orangée; Rdt = 79%.

I.R. (film.,v) : 3400 (large, OH); 2052, 1985 (C = O); 1709, épaulement à 1695 (C = O).

VI - ALCOOL 177



A une solution de 250 mg (0,84 mMole) d'alcool 176 dans 10 cm³ d'isopropanol, on ajoute 1 cm³ d'eau puis on refroidit à -15°; 1,85 g (3,37 mMoles; 4 eq.) de nitrate cérique ammoniacal sont ensuite ajoutés par petites portions sous agitation. Après 30 mn. de réaction à -15°, le mélange est additionné d'eau et épuisé trois fois à l'éther. Les phases éthérées réunies sont lavées une fois par une solution aqueuse de chlorure de sodium et séchées (Na₂SO₄). Les solvants sont distillés sous vide. Le produit obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice. L'élution avec un mélange éther-éther de pétrole 20/80 permet d'isoler (27 mg) un composé peu polaire (Rf = 0,74 en CCM analytique sur plaques de silice (éluant : mélange éther-éther de pétrole 1/1) dont la structure n'a pas été établie sans ambiguïté mais qui pourrait être l'éther isopropylique de 177.^{*} L'élution avec le mélange 1/1

* Rappelons que la même réaction de décomplexation, conduite cette fois dans le méthanol, donne une quantité importante (38 %) de l'éther méthylique 179.

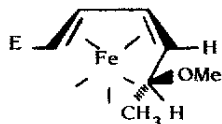
éther-éther de pétrole puis avec de l'éther permet d'isoler 177. Les R.M.N. ^1H et ^{13}C montrent que 177 est contaminé par environ 5% d'isomère E,E 21.

177 : 105 mg; huile incolore; Rdt = 80%; Rf = 0,20 avec comme éluant le mélange 1/1 éther - éther de pétrole.

I.R. (film., v): 3400 (large, OH); 1715, 1700 (C = O); 1636, 1605 (C = C).

R.M.N. ^{13}C (CDCl_3 , δ): 167,7 (s. large; CO_2Me); 143,9 (d. large; $\text{CH} = \text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$; $^1\text{J} = 156$); 139,3 (d.d.d.; $\text{CH} =$; $^1\text{J} = 154,5$; $^2\text{J} = 10$ et 3); 126,0 (d.d.d.; $\text{CH} =$; $^1\text{J} = 157$; $^2\text{J} = 5$ et 3); 122,5 (d.d.; $\text{CH} =$; $^1\text{J} = 163$; $^2\text{J} = 3$); 63,9 (d. large; $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$; $^1\text{J} = 145$); 51,8 (q.; CO_2Me ; $^1\text{J} = 147$); 23,6 (q.; $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$; $^1\text{J} = 127$).

VII. - ETHER 178



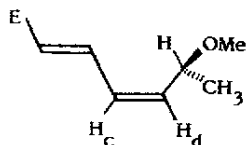
Une suspension de 200 mg (0,54 mMole) de fluoborate 173 ou 174 dans 10 cm³ de dichlorométhane est refroidie sous azote vers -45°. On ajoute alors goutte à goutte sous agitation magnétique une solution de 0,2 cm³ de méthanol (4,9 mMoles) dans 2 cm³ de dichlorométhane. Après 25 mn. de réaction à -45°, le mélange est additionné d'eau. La phase aqueuse est épuisée à l'éther et les phases organiques réunies sont lavées deux fois à l'eau, séchées (Na_2SO_4) puis les solvants sont distillés sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur plaques de silice (3 éluations avec le mélange éther-éther de pétrole 40/60). Quatre fractions sont obtenues:

- l'éther 18 (Rf = 0,50); 35 mg (Rdt = 20%);
- l'éther 178 (Rf = 0,45); 70 mg dans le cas de 173 (Rdt = 40%); 40 mg dans le cas de 174 (Rdt = 23%);
- l'alcool 16 (Rf = 0,10); 40 à 45 mg (Rdt = 25%);
- l'alcool 176 (Rf = 0,07); 10 mg dans le cas de 173 (Rdt = 6%); 20 mg dans le cas de 174 (Rdt = 12%).

178 huile orangée.

I.R. (film, v): 2051, 1980 (C \equiv O); 1711 (C = O).

VIII - ÉTHER 179



1) Par décomplexation de 178

A une solution de 100mg (0,32 mMole) de complexe 178 dans 2 cm³ de méthanol on ajoute 500 mg (4,5 mMoles ; 14 eq.) d'oxyde de triméthylamine dihydraté. Le mélange est chauffé jusqu'à dissolution de l'oxyde de triméthylamine dihydraté puis abandonné 6 heures à la température ambiante. On dilue avec de l'éther et on filtre. Le filtrat est lavé deux fois par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Après séchage (Na₂SO₄) puis distillation sous vide des solvants, on obtient 60 mg d'éther 179 identique (R.M.N., CCM) au produit de méthylation de 177.

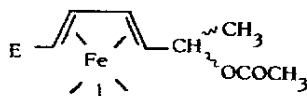
2) Par méthylation de 177

A une solution de 78 mg (0,5 mMole) d'alcool 177 dans 0,5 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 10 mg (0,027 mMole) d'iodure de tétrabutylammonium (Aldrich) et 0,1 cm³ (1,05 mMoles) de sulfate de méthyle. Après refroidissement à 0°, on additionne 0,1 cm³ de soude aqueuse à 50%. Le mélange est agité vigoureusement durant 1 heure à 0° puis on ajoute 0,2 cm³ d'ammoniaque concentrée. Après 30 mn. supplémentaires à 0°, le mélange est additionné d'eau et épuisé trois fois à l'éther. Les phases éthérées réunies sont lavées trois fois à l'eau, séchées (Na₂SO₄) et les solvants distillés sous vide. On obtient 69 mg d'éther 179 contenant environ 5% de sulfate de méthyle (contrôle R.M.N.) soit un rendement de 75%.

179 : liquide incolore.

I.R. (film., v) : 1718 (C = O); 1641, 1637, 1604 (C = C).

IX - ACETATES 175a ET 175b



a) Action de l'acide acétique sur 173

A une suspension refroidie à 0° de 50 mg (0,135 mMole) de fluoroborate 173 dans 5 cm³ de dichlorométhane anhydre, on ajoute sous agitation 0,1 cm³ (1,75 mMoles) d'acide acétique glacial. Après 10 mn. de réaction, le mélange est additionné d'une solution de bicarbonate de sodium (~ 0,5N). La phase aqueuse est épuisée une fois à l'éther. Les phases organiques réunies sont séchées (Na₂SO₄) puis les solvants distillés sous vide. On obtient 50 mg d'acétate 175a exclusivement, contenant une faible quantité (contrôle CCM) des alcools 16 et 176 provenant vraisemblablement de l'hydrolyse de 173.

b) Action de l'acide acétique sur 174

A une suspension refroidie à 0° de 500 mg (1,35 mMoles) de fluoroborate 174 dans 20 cm³ de dichlorométhane anhydre, on ajoute sous agitation magnétique 0,5 cm³ (8,7 mMoles) d'acide acétique glacial. Après 35 mn. de réaction, le produit de réaction est isolé comme précédemment puis chromatographié sur plaques de silice (une élution avec le mélange 1/1 éther-éther de pétrole). On sépare 83 mg (Rdt = 18%) d'acétate 175a, 68 mg (Rdt = 15%) d'acétate 175b et 225 mg (Rdt = 56%) d'un mélange d'alcools 16 et 176 provenant vraisemblablement de l'hydrolyse de 174. Les caractéristiques des acétates 175a et 175b sont décrites aux pages 153 et 154.

Bibliographie

- (1) A.J. PEARSON, *Trans. Met. Chem.* 6, 67 (1981) et réf. citées.
- (2) A. MERZ et G. MARKL, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 12, 845 (1973).
- (3) M.C. HENRY et G. WITTIG, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 563 (1960);
S. TRIPPETT et M.A. WALKER, *J. Chem. Soc. (C)*, 1114 (1971);
W.C. STILL et V.J. NOVACK, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 1283 (1981).
- (4) J.B. OUSSET, C. MIOSKOWSKI et G. SOLLADIE, *Tetrahedron Lett.*, 24, 4419 (1983).
- (5) Y. TAMURA, S.M. BAYOMI, K. SUMOTO et M. IKEDA, *Synthesis*, 693 (1977).
- (6) R.L. MARKEZICH, Ph D, University of Wisconsin (1971) ; Diss. Abst. Int. B 32 (4) 2075 B.
- (7) A. RAZE, Thèse de Doctorat de 3ème Cycle, Rennes (1970).
- (8) S. BOULAJAAJ, Thèse de Doctorat de 3ème Cycle, Rennes (en cours).
- (9) J.R. SHANKLIN, C.R. JOHNSON, J. OLLINGER et R.M. COATES, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 3429 (1973).
- (10) T.J. CURPHEY, *Org. Synth.*, 51, 142 (1971).
- (11) A. HAFNER, J.H. BIERI, R. PREWO, W. Von PHILIPSBORN et A. SALZER, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 22, 713 (1983) ; A. SALZER et A. HAFNER, *Helv. Chim. Acta*, 66, 1774 (1983).
- (12) E. O. FISCHER et R.D. FISCHER, *Angew. Chem.*, 72, 919 (1960).
- (13) J.E. MAHLER et R. PETTIT, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 3955 (1963).
- (14) T.S. SORENSEN et C.R. JABLONSKI, *J. Organomet. Chem.*, 25, C62 (1970).
- (15) C.P. LILLYA et R.A. SAHATJIAN, *J. Organomet. Chem.*, 25, C67 (1970).
- (16) N.A. CLINTON et C.P. LILLYA, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 3065 (1970).

- (17) T.G. BONNER, K.A. MOLDER, P. HOWELL et E. STYLES, J. Organometal. Chem., 131, 105 (1977).
- (18) A.J. BIRCH et A.J. PEARSON, J. Chem. Soc. Perkin I, 954 (1976).
- (19) G. MAGLIO et R. PALUMBO, J. Organomet. Chem., 76, 367 (1974) et réf. citées.
- (20) A. MERZ, Angew. Chem. Int. Ed., 12, 846 (1973).
- (21) M. LAABASSI, Thèse de Doctorat de 3ème Cycle, Rennes (en cours).
- (22) R. GREE, M. LAABASSI, P. MOSSET et R. CARRIE, Communication à la Société Chimique de France, Palaiseau, Sept. 1984 et mémoire à paraître.

Annexe

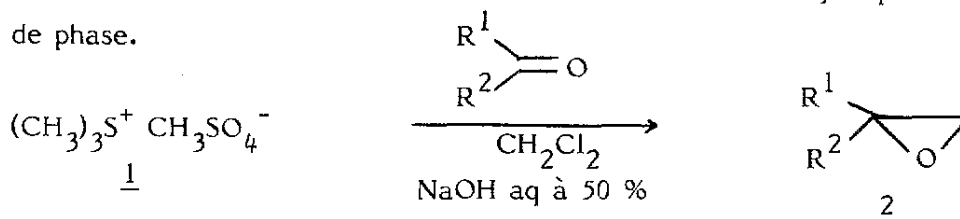
**Le méthylsulfate de triméthylsulfonium,
un agent simple et efficace d'époxydation ***

Paul MOSSET et René GRÉE

Groupe de Recherches de Physicochimie Structurale,
Avenue du Général Leclerc, 35042 RENNES.

L'utilisation des ylures de soufre en synthèse a connu un développement important ⁽¹⁾. Les ylures non stabilisés sont généralement préparés par action de bases fortes en milieu anhydre sur des sels de sulfonium ou de sulfoxonium. Il a été montré également que des réactions par transfert de phase ^(2,3) permettent d'utiliser en synthèse de tels ylures. L'iodure de triméthylsulfonium est le sel généralement employé dans ces conditions pour l'époxydation mais sa réactivité est faible (48h à 50°C pour le benzaldéhyde) ⁽²⁾. Elle a pu être améliorée par l'utilisation d'un sel avec une longue chaîne comme le chlorure ou l'iodure de lauryldiméthylsulfonium ⁽⁴⁾ mais il est alors difficile de séparer de l'époxyde le sulfure mixte formé.

L'objet de ce mémoire est de montrer que le sel de sulfonium 1 est un agent d'époxydation simple d'accès, peu coûteux et présentant une très bonne réactivité dans les conditions de la catalyse par transfert de phase.



Ce sel qui a déjà été utilisé pour la synthèse d'époxydes en milieu homogène ⁽⁵⁾, n'avait pas, à notre connaissance, été utilisé en transfert de phase.

* Mémoire qui sera soumis au Bulletin de la Société Chimique de France.

Les principaux résultats ont été rassemblés dans le tableau I.

On notera les points suivants :

- la réaction ne nécessite pas l'emploi d'un catalyseur,
- les aldéhydes réagissent dès la température ambiante (2,5h à 20° pour le benzaldéhyde) et conduisent aux époxydes avec généralement de bons rendements.
- La réaction avec les cétones est plus lente mais par chauffage à 50°, les époxydes sont obtenus dans de bonnes conditions.
- Divers époxydes α, β -insaturés ^(6,7) sont également facilement accessibles par cette méthode.

Tableau I
Epoxydation par 1

Composé carbonylé	Epoxyde n°	Equiv. de <u>1</u>	Temps °C	Temps de réaction en heures	Rendement α %
Benzaldéhyde	<u>2a</u>	1,15	20	2,5	80
Cinnamaldéhyde	<u>2b</u>	1,05	20	2,5	79
Furfural	<u>2c</u>	1,05	20	0,65	50
Acétophénone	<u>2d</u>	1,2	50	15	83
Cyclohexanone	<u>2e</u>	1,3	50	15	74
Benzophénone	<u>2f</u>	1,6	50	24	100 β
Benzalacétone	<u>2g</u>	1,6	20	39	95 β, γ
Chalcone	<u>2h</u>	1,25	20	40	100 β, γ

α Rendement en produit distillé sauf indication contraire.

β Rendement en produit brut.

γ Réaction effectuée sous azote.

L'importance de la nature de l'ion halogénure dans ce type de réaction a déjà été rapportée ⁽⁸⁾ mais l'effet de l'anion méthylsulfate n'avait pas à notre connaissance été signalé.

La réaction n'est pas applicable aux composés très instables en milieu basique comme l'acroléine et la méthylvinylcétone qui polymérisent dans ces conditions.

L'éthylsulfate de triéthylsulfonium 3 est également facilement accessible ; il présente une réactivité voisine de celle de 1 (voir tableau II). Avec les aldéhydes, la réaction n'est pas stéréosélective et conduit à des mélanges ~ 1/1 de deux diastéréoisomères.

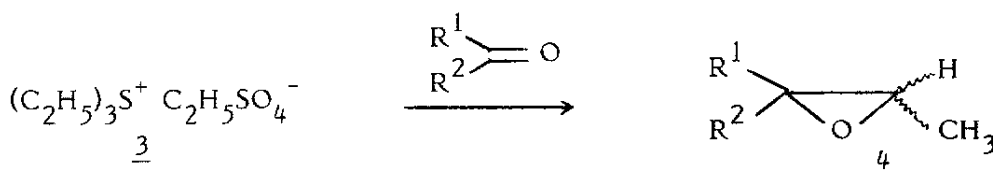


Tableau II
Epoxydations par 3

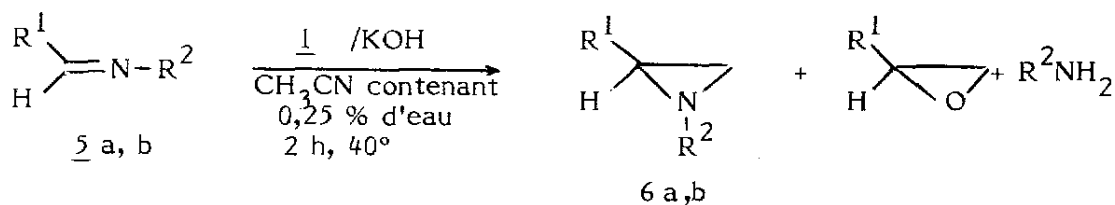
Composé carbonylé	Epoxyde n°	Equiv. de <u>3</u>	Temp. °C	Temps de réaction en heures	Rendement α %
Benzaldéhyde	<u>4a</u> + <u>4b</u>	1,1	20	6	86
Cinnamaldéhyde	<u>4b</u> + <u>4d</u>	1,1	20	6	94
Cyclohexanone	4c <u>4e</u>	1,5	30	70	70 β

α Rendement en produit distillé.


β L'époxyde obtenu contient environ 20 % de cyclohexanone.

Nous avons, par ailleurs, essayé de synthétiser des aziridines. En effet, il a été rapporté récemment ⁽⁹⁾ que la réaction d'imines avec l'iodure de triméthylsulfonium dans les conditions de la catalyse par transfert de phase conduit aux aziridines correspondantes. Dans ces conditions, le sel 1 ne donne que très peu de réaction (~10 %).

L'utilisation d'un procédé de transfert solide-liquide ⁽³⁾ conduit pour 5a et 5b à des mélanges 50/50 d'aziridine et d'époxyde accompagnés de l'amine R^2NH_2 .



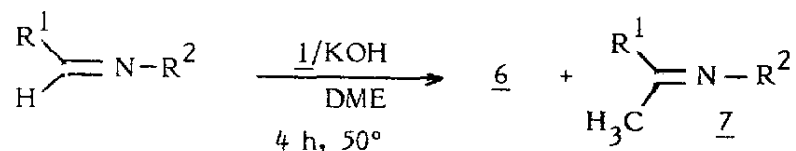
a : $R^1 = R^2 = Ph$

b : $R^1 = Ph$  ; $R^2 = Ph$

c : $R^1 = Ph$; $R^2 = CH_2Ph$

d : $R^1 = Ph$; $R^2 = tBu$

La formation de l'époxyde a pu être évitée en opérant dans des conditions suffisamment anhydres, au moyen de la potasse dans le diméthoxy-1,2 éthane (DME). Cependant, les aziridines 6a et 6b obtenues sont accompagnées d'une quantité non négligeable (25-40 %) de cétimines 7.



L'utilisation de la soude au lieu de la potasse ou d'un autre solvant comme le diglyme ou le DMSO n'a donné aucune réaction.

Le domaine d'application de cette synthèse semble limité car nous n'avons par exemple observé aucune réaction avec les imines 5c et 5d.

En conclusion, le sel de sulfonium 1 est un réactif facile à préparer et peu coûteux. La bonne réactivité en transfert de phase permet de préparer aisément des époxydes à partir de dérivés carbonylés et quelques aziridines à partir d'imines aromatiques.

Partie Expérimentale

Méthylsulfate de triméthylsulfonium 1

A 19 cm³ de sulfate de méthyle, on additionne 30 cm³ d'acétone puis 15 cm³ de sulfure de méthyle. Lorsque le mélange devient trouble et s'échauffe, on refroidit par un bain d'eau glacée. Des cristaux de 1 apparaissent progressivement. Après 4 à 5 heures de réaction, on filtre et on lave les cristaux obtenus plusieurs fois à l'acétone. Le produit ainsi obtenu est séché sous vide (26 à 28 g, Rdt = 70 à 75 %) et peut être conservé pendant plusieurs mois au réfrigérateur (très hygroscopique). F = 100 - 104°C.

RMN, D₂O, réf. DSS, δ (ppm) 3,73 (s, $\overset{1}{9}\text{H}$) ; 2,90 (s, $\overset{3}{9}\text{H}$).

Ethylsulfate de triéthylsulfonium 3

On porte à reflux pendant 2 h 1/2 un mélange de 5 cm³ de sulfure d'éthyle, de 6 cm³ de sulfate d'éthyle et de 10 cm³ d'acétonitrile. L'acétonitrile est évaporée sous vide et l'huile obtenue est lavée plusieurs fois avec de l'éther anhydre. Après élimination des solvants au rotavapor puis à la pompe à vide, on obtient 9,7g de 3 sous forme d'huile qui est utilisée telle quelle pour les réactions ultérieures. (Rdt = 86 %).

RMN ((CD₃)₂CO, réf. : TMS) δ (ppm) 3,93 (q, 2H) ; 3,61 (q, 6H) ; 1,53 (t, 9H) ; 1,20 (t, 3H).

Oxyde de styrène : époxydation du benzaldéhyde par 1

Mode opératoire typique

A 1,06 g de benzaldéhyde (10 mmoles) en solution dans 10 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 2,17 g de 1 (11,5 mmoles)

puis 5 cm³ d'une solution aqueuse de soude à 50 %. Le mélange est placé sous bonne agitation 2 h 1/2 à température ambiante. On ajoute alors 20 à 30 cm³ d'eau et on décante la phase organique. La phase aqueuse est épuisée 2 fois avec 20 cm³ d'éther. Les phases organiques réunies sont lavées 2 fois à l'eau puis séchées sur chlorure de calcium. Après élimination du solvant sous vide à froid puis distillation, on obtient 1,2 g d'oxyde de styrène (Rdt : 80 %, Eb 82°C sous 38 mm Hg).

Diphényl-1,2 aziridine

A 1,81 g de benzylidène aniline (10 mmoles) en solution dans 20 cm³ de diméthoxy-1,2 éthane, on ajoute 1,6 g de pastilles de potasse et 2 g de 1 (10,5 mmoles). On maintient sous bonne agitation à 50°C pendant 4 heures. On ajoute environ 50 cm³ d'eau et épuise 3 fois à l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées 3 fois à l'eau puis séchées (Na₂CO₃) et les solvants distillés sous vide.

Les 2 g environ de produit obtenu contenant environ 25 % de cétimine 7a (RMN) sont repris par 40 cm³ d'acétone, 10 g de chlorure d'ammonium et 50 cm³ d'eau. Après 5 heures d'agitation sous azote à 0°, le produit est isolé comme précédemment. La RMN indique l'apparition d'acétophénone et qu'il reste environ 20 % de cétimine de départ.

Phényl-1 styryl-2 aziridine

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour préparer la diphényl-1,2 aziridine. Les 1,81 g de benzylidène aniline sont remplacés par 2,07 g de cinnamylidène aniline (5b). La plus grande partie de la cétimine formée est éliminée par cristallisation dans l'éther de pétrole (0,85 g ; Rdt = 38 %). L'évaporation du filtrat donne 1,45 g d'aziridine ne contenant pratiquement pas de cétimine (contrôle RMN).

Les caractéristiques physiques des composés obtenus sont en accord avec les données de la littérature pour les composés déjà décrits :

- les époxydes 2a (10), 2b (2), 2d (5), 2e (11), 2f (6), 4a et 4b (12), 4e (13).

- l'aziridine 6a (6,9,11).

Les caractéristiques physiques des composés non décrits antérieurement sont les suivantes :

- les époxydes : 2c : Eb₂₀ = 58°C ; 2g : F = 10-11°C, Eb_{0,15} = 74°.

Les caractéristiques de RMN ¹H des composés déjà décrits sont aussi en accord avec la littérature :

- les époxydes 2a (14,15,16), 2b (2,17), 2d (15), 2e (18), 2f (6), 4a et 4b (14,19), 4e (13,20).

- l'aziridine 6a (6,9).

Celles des composés pour qui elles ne sont pas ou peu décrites sont les suivantes (δ(ppm), CDCl₃, réf. TMS) :

- 2b : 7,41 à 7,12 (m, Ph, 5H) ; 6,73 (dd, 1H, J = 16 et 0,6) ; 5,79 (dd, 1H, J = 16 et 7,8) ; 3,40 (d,d,d,d, 1H, J = 7,8-4,1-2,6 et 0,6) ; 2,92 (dd, 1H, J = 5,3 et 4,1) ; 2,63 (dd, 1H, J = 5,3 et 2,6).

- 2c : 7,50 à 7,22 (m, 1H) ; 6,55 à 6,18 (m, 2H) ; 3,82 (dd, 1H, J = 4,2 et 2,7) ; 3,17 (dd, 1H, J = 5,4 et 2,7) ; 3,07 (dd, 1H, J = 5,4 et 4,2).

- 2g : 7,50 à 7,12 (m, Ph, 5H) ; 6,62 (d, 1H, J = 16,3) ; 5,97 (d, 1H, J = 16,3) ; 2,80 (d, 1H, J = 5,3) ; 2,75 (dq, 1H, J = 5,3 et 0,5) ; 1,50 (d, CH₃, J = 0,5).

- 2h : 7,70 à 7,15 (m, Ph, 10H) ; 6,55 (d, 1H, J = 16,0) ; 6,38 (d, 1H, J = 16,1) ; 3,18 (d, 1H, J = 5,7) ; 3,09 (d, 1H, J = 5,7).

- 4c et 4d : 7,50 à 7,05 (m, Ph, 5H) ; 6,74 pour 4c (d, 1H, J = 16) ; 6,71 pour 4d (d, 1H, J = 16) ; 6,01 pour 4d (ou 4c) (dd, 1H, J = 16 et 7,5) ; 5,86 pour 4c (ou 4d) (dd, 1H, J = 16 et 7,5) ; 3,60 à 2,81 (m, 2H) ; 1,28 pour 4c (ou 4d) (d, CH₃, J = 5) ; 1,25 pour 4d (ou 4c) (d, CH₃, J = 5,5).

- 6a : 7,60 à 6,90 (m, Ph, 10H) ; 3,10 (dd, 1H, J = 6,4 et 3,2) ; 2,45 (dd, 1H, J = 6,4 et 1,2) ; 2,39 (dd, 1H, J = 3,2 et 1,2).

- 6b : 7,65 à 6,55 (m, Ph, 10H) ; 6,76 (d, 1H, J = 15,7) ; 6,01 (dd, 1H, d = 15,7 et 7,4) ; 2,90 à 2,66 (m, 1H) ; 2,48 à 2,25 (m, 2H).

Bibliographie

- (1) B.M. TROST et L.S. MELVIN, Sulfur Ylids, Emerging Synthetic intermediates, Academic Press, 1975 .
- (2) A. MERZ et G. MARKL, Angew. Chem. Internat. Edit., 1973, 12, 845.
- (3) Un procédé de transfert solide-liquide a également été utilisé récemment : E. BORREDON, M. DELMAS et A. GASET, Tetrahedron Lett., 1982, 23, 5283.
- (4) Y. YANO, T. OKONOGLI, M. SUNAGA et W. TAGAKI, Chem. Comm., 1973, p. 527.
- (5) T. KUTSUMA, I. NAGAYAMA, T. OKAZAKI, T. SAKAMOTO et S. AKABOSHI, Heterocycles, 1977, 8, 397.
- (6) E.J. COREY et M. CHAYKOVSKY, J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 1353.
- (7) D. VAN ENDE et A. KRIEF, Tetrahedron Lett., 1976, p. 457.
- (8) M. ROSENBERGER, W. JACKSON et G. SAUCY, Helv. Chim. Acta, 1980, 63, 1665.
- (9) R.S. TEWARI, A.K. AWASTHI et A. AWASTHI, Synthesis, 1983, p. 330.
- (10) C. GOLUMBIC et D.L. COTTLE, J. Am. Chem. Soc., 1939, 61, 996.
- (11) V. FRANZEN et H.E. DRIESEN, Chem. Ber., 1963, 96, 1881.
- (12) F. FISCHER, Chem. Ber., 1956, 89, 2438 ; Ibid, 1961, 94, 893 ; Y. TAMURA, T. KAWASAKI, H. YASUDA, N. GOHDA et Y. KITA, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1981, p. 1577.
- (13) R.P. THUMMEL et B. RICKBORN, J. Org. Chem., 1971, 36, 1365.
- (14) G. CECCARELLI, G. BERTI, G. LIPPI et B. MACCHIA, Org. Magn. Res., 1970, 2, 379.

- (15) G. ALLEN, D.J. BLEARS et K.H. WEBB, J. Chem. Soc., 1965, p. 810.
- (16) G. ARANDA et H. DE LUZE, Bull. Soc. Chim. France, 1968, p. 2169.
- (17) J. BLUM, B. ZINGER, D. MILSTEIN et O. BUCHMAN, J. Org. Chem., 1978, 43, 2961.
- (18) R.G. CARLSON et N.S. BEHN, Chem. Comm., 1968, p. 339 ; J.B. LAMBERT et E.S. MAGYAR, Org. Magn. Res., 1973, 5, 403.
- (19) G.G. LYLE et L.K. KEEFER, J. Org. Chem., 1966, 31, 3921 ; W.E. TRUCE et T.C. KLINGLER, Ibid., 1970, 35, 1834.
- (20) J.A. MARSHALL et J.J. PARTRIDGE, Ibid., 1968, 33, 4090.

CONCLUSION

Nos recherches montrent que les complexes butadiène fer-tricarbonyl et les diènes correspondants constituent des outils intéressants pour une approche originale à des systèmes diéniques polyfonctionnels et à de nouvelles molécules de type leucotriène. De ce travail nous dégagerons les points importants suivants :

1 - La réaction de nucléophiles variés avec le groupe aldéhyde en α du motif butadiène - fer-tricarbonyl a été étudiée. Elle a permis de préciser les possibilités et limites de ce type de réaction pour la formation diastéréo- (voire énantio) sélective de liaisons C-C en α du complexe.

2 - Les résultats précédents ont été utilisés pour des synthèses de nouvelles molécules de type leucotriène, dont certaines ont pu faire l'objet de tests biologiques. L'approche originale utilisée doit permettre de préparer d'autres composés de ce type pour compléter l'étude pharmacologique.

3 - La réactivité de certains cations pentadiényles complexés au motif fer-tricarbonyl a été étudiée. Elle a permis une synthèse hautement stéréosélective d'alcools ou d'éthers diéniques de configuration E, Z.

4 - Les essais, négatifs, de synthèse d'époxyde en α de complexes butadiène-fer tricarbonyl nous ont néanmoins permis de mettre en évidence l'intérêt du méthylsulfate de triméthylsulfonium comme réactif d'époxydation.

On notera enfin que ce travail a nécessité la mise au point d'un certain nombre de techniques : protection de fonctions alcools ou oxydation chimiosélective en présence d'un complexe, décomplexation dans des conditions douces... Ces résultats se sont révélés particulièrement utiles pour les travaux effectués au laboratoire concernant l'application en synthèse des complexes butadiène-fer tricarbonyl.

VU :

Le Président de la thèse

VU :

Le Directeur de thèse

VU et APPROUVÉ

RENNES, le

Le Directeur de l'U.E.R.

VU pour autorisation de soutenance

RENNES, le

Le Président de l'Université de RENNES I,

J.P. CURTES

RESUME

Le mémoire concerne l'utilisation de complexes butadiène fer-tricarbonyle fonctionnels ainsi que des diènes correspondants pour une approche originale à des molécules de type leucotriène. Le rôle biologique extrêmement important de cette nouvelle famille de composés a été largement démontré dans la littérature récente.

Outre les synthèses de leucotriènes, dont certains ont fait l'objet de tests biologiques, ce travail a nécessité :

- une étude systématique de la réactivité de nucléophiles variés vis à vis de groupes formyles en α du complexe butadiène-fer tricarbonyle : diastéréosélectivité des réactions, compatibilité des réactifs avec le motif complexe, protection de fonctions alcools notamment.
- La mise au point de méthodes de décomplexation efficaces et chimiosélectives .
- Une étude préliminaire de la réactivité de cations pentadiényles complexés au motif fer-tricarbonyle : elle permet en particulier une synthèse hautement stéréosélective d'alcools ou d'éthers diéniques E, Z fonctionnalisés.

Mots clefs :

- leucotriènes
- complexes butadiène-fer-tricarbonyle
- diènes polyfonctionnels
- synthèse asymétrique.

Errata :

Comme à l'époque où cette thèse a été écrite, l'ordinateur personnel n'existait pas encore, elle a été composée à la machine à écrire. Quelques erreurs détectées à la soutenance et peu après n'ont donc pas pu être corrigées. Elles sont les suivantes :

- page 46, paragraphe 4 (alcool 21), 3^{ème} ligne : 4 eq. au lieu de 14 eq. après « en plusieurs portions 1,5 g »,
- page 61, paragraphe b : 51,3 au lieu de 65 dans « A 10 g (51,3 mMoles) du dérivé bromé »,
- page 66, composé 61, 5^{ème} ligne : $J_{eg} = 6,0$ au lieu de $J_{ef} = 6,0$ sur le proton H_e dd à 4,52 ppm (page 88 de ce fichier),
- page 79, il y a un atome d'hydrogène en trop sur la formule de 85 : NOH au lieu de NHOH (page 101 de ce fichier),
- page 80, en bas, il manque une double liaison trans pour les composés 88a, 88b, 88c, 89, 90 : système triénique conjugué au lieu d'un système diénique conjugué,
- page 106, aldéhyde 106, voir corrections indiquées à la page 128 de ce fichier : addition de la référence 35 et corrections sur le mode opératoire,
- page 146, schéma en haut : intervertir CH_3 et H sur la formule du composé 176 (page 168 de ce fichier),
- page 165 : numéros des composés dans le Tableau II, 4a + 4b au lieu de 4a, 4c + 4d au lieu de 4b, 4e au lieu de 4c,
- page 167 : RMN du composé 1 : 3,73 (s, 3H), 2,90 (s, 9H) au lieu de 3,73 (s, 9H), 2,90 (s, 3H).

D'ailleurs toutes ces corrections sont indiquées sur le fichier scanné sauf celles des pages 80 et 146.

ABSTRACT

The dissertation deals with the use of functional butadiene-iron tricarbonyl complexes as well as the corresponding dienes for an original approach to leukotriene type molecules. The extremely important biological role of this new family of compounds has been widely demonstrated in recent literature.

In addition to the syntheses of leukotrienes of which some of them were subjected to biological testing, this work required:

- a systematic study of the reactivity of miscellaneous nucleophiles towards formyl groups α to a butadiene-iron tricarbonyl complex: diastereoselectivity of reactions, compatibility of reagents with the complex moiety, especially protection of alcohol functions.
- The development of efficient and chemoselective methods of decomplexation.
- A preliminary study of the reactivity of pentadienyl cations which are complexed to the iron tricarbonyl moiety: in particular, it allowed a highly stereoselective synthesis of functionalized E,Z-dienic alcohols or ethers.

Keywords:

- leukotrienes
- butadiene-iron tricarbonyl complexes
- polyfunctional dienes
- asymmetric synthesis.